

**PERCUTANER TRANSPORT VON SALICYLSÄURE ,
ACETYLSALICYLSÄURE UND INDOMETACIN
DURCH IOTOPHORESE UND DIFFUSION
(Vergleichende tierexperimentelle Untersuchung
zur freien und forcierten Permeation)**

JOACHIM HILLMEIER

1987

Digitized by the Internet Archive
in 2026

Aus dem Institut für Medizinische Balneologie und
Klimatologie der Universität München

Direktor: Prof. Dr. med. E. Senn

Percutaner Transport von Salicylsäure,
Acetylsalicylsäure und Indometacin
durch Iontophorese und Diffusion

(Vergleichende tierexperimentelle Untersuchung
zur freien und forcierten Permeation)

Dissertation
zum Erwerb des Doktorgrades der Medizin
an der Medizinischen Fakultät der
Ludwig-Maximilians-Universität zu München

vorgelegt von
Joachim Hillmeier

Augsburg

München 1987

Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Universität München

Berichterstatter: Priv. Doz. Dr. med. habil. Dr. rer.
nat. Dipl.-Chem. Helmut Pratzel

Mitberichterstatter: Prof. Dr. med. Wolfgang Schnitzer
Prof. Dr. rer. nat. Hans Fritz

Dekan: Prof. Dr. W. Spann

Tag der mündlichen Prüfung: 12. März 1987

Herrn Priv.-Doz. Dr. Dr. H. Pratzel möchte
ich für die Überlassung des Themas, für
seine freundliche Unterstützung bei der
Durchführung der Arbeit und für die Über-
nahme meinen herzlichsten Dank ausspre-
chen.

Abkürzungen:

Ass	-	Acetylsalicylsäure
c	-	Stoffkonzentration
^{14}C	-	β -strahlendes Kohlenstoffisotop
D	-	Diffusionskonstante
DMSO	-	Dimethylsulfoxid
H^+	-	Wasserstoffion
h	-	Massenfluß
NaCl	-	Natriumchlorid
OH^-	-	Hydroxidion
SERP	-	Standard-Eliminationsrate
SHP	-	Standard-Hauptpermeation
SHPR	-	Standard-Hauptpermeationsrate
SS	-	Salicylsäure
ϵ	-	Summe
Vk	-	Verteilungskoeffizient

Inhaltsverzeichnis

	Seite
1	
THERAPEUTISCHE ANWENDUNGSMÖGLICHKEITEN DER IONTOPHORESE	1
2	
KLINISCH, PHARMAKOLOGISCHE GRUNDLAGEN DER SALICYLSÄURE, ACETYLSALICYLSÄURE UND DES INDOMETACINS	7
2.1	Salicylsäure und Acetylsalicylsäure
2.1.1	Historischer Überblick
2.1.2	Physikalische und chemische Eigenschaften
2.1.3	Pharmakologische Wirkung
2.1.3.1	Keimtötend
2.1.3.2	Antipyretisch
2.1.3.3	Analgetisch
2.1.3.4	Antiphlogistisch
2.1.3.5	Speziell antirheumatisch
2.1.4	Percutane Einbringung
2.1.5	Metabolismus und Elimination
2.2	Indometacin
2.2.1	Antiphlogistische und analgetische Wirkung
2.2.2	Percutane Applikation
2.2.3	Gewebeverteilung
2.2.4	Metabolismus und Elimination
3	
METHODIK	16
3.1	Präparate
3.1.1	Salicylsäure
3.1.2	Acetylsalicylsäure
3.1.3	Indometacin
3.2	Versuchsaufbau
3.2.1	Versuchstiere
3.2.2	Vorbereitung für den Versuch

	Seite
3.2.3	Beschreibung der feuchten Kammer 17
3.2.3.1	Kontrollkammer (ohne Galvanisation) 17
3.2.3.2	Iontophoresekammer 18
3.3	Versuchsablauf 18
3.3.1	Versuche mit NaCl-Zusatz 19
3.3.2	Hyperämisierung der Haut 19
3.3.3	Versuche mit Impulsströmen 19
3.3.4	Bestimmung der eliminierten Salicyl- bzw. Acetylsalicylsäure über den ^{14}C -Gehalt des Urins 19
4	ERGEBNISSE 21
4.1	Darstellung der Rohdaten anhand eines Versuchsprotokolls 21
4.2	Erläuterung zur Regressionsrechnung 26
4.3	Darstellung der Meßgrößen HPR und SHPR 27
4.4	Pharmakokinetische Betrachtungen 28
4.5	Versuchsergebnisse bei Verwendung mit Salicylsäure 31
4.6	Ergebnisse mit Acetylsalicylsäure 40
4.7	Ergebnisse bei Verwendung von Indometacin 44
4.8	Tabellarische Darstellung 48
5	DISKUSSION 50
5.1	Elektrophysikalische Grundlagen der Iontophorese 50
5.1.1	Modellvorstellungen der percutanen Stoff- einbringung mittels Galvanisation 51
5.1.1.1	Elektroosmose 51
5.1.1.2	Elektrophorese 52
5.1.1.3	Iontohydrokinese 53

5.1.2	Wirkung des elektrischen Stroms auf das Gewebe	53
5.2	Betrachtungen zur Haut und Resorption	54
5.2.1	Anatomischer Aufbau der Haut	54
5.2.1.1	Epidermis	54
5.2.1.2	Corium	56
5.2.1.3	Subcutis	56
5.2.2	Permeation und Resorption	57
5.2.3	Permeation von Salicylsäure	62
5.2.4	Intracutane Vorgänge bei Iontophoretischer Stoffeinbringung	65
5.3	Begründung für in-vivo Versuche	66
5.4	Verschiedene Analysemethoden	67
5.5	Einfluß der Narkose auf das Versuchsergebnis	68
5.6	Salicylsäureanwendung	69
5.6.1	Gleichstromanwendung	69
5.6.2	Zusatz von NaCl	69
5.6.3	Einfluß der Hyperämie	70
5.6.4	Verwendung von Impulsströmen	71
5.6.5	Depotbildung	72
5.7	Acetylsalicylsäure	72
5.8	Indometacin	73
5.9	Ausblick	73
6	ZUSAMMENFASSUNG	75
7	LITERATURANGABEN	76

Verzeichnis der Tabellen und Abbildungen

	Seite
Tab. 1: Versuchsprotokoll 186	22
Tab. 2: Versuchsbedingungen SS	23
Tab. 3: Versuchsbedingungen ASS	24
Tab. 4: Versuchsbedingungen Indometacin	24
Tab. 5: Kumulative Eliminationsrate SS	25
Tab. 6: Kumulative Eliminationsraten SS nach Versuchsende	40
Tab. 7: Kumulative Eliminationsraten ASS	41
Tab. 8: Kumulative Eliminationsraten ASS nach Versuchsende	42
Tab. 9: Blutspiegel Indometacin	44
Tab. 10: Kumulative Eliminationsraten Indometacin	45
Tab. 11: SERP der SS-Versuche	48
Tab. 12: SERP der ASS-Versuche	48
Tab. 13: Mittelwert der Indometacinplasmaspiegel	49
Abb. 1: Kumulative Eliminationsraten bei Gleichstromanwendung (SS)	32
Abb. 2: Kumulative Eliminationsraten bei Gleichstromanwendung (SS)	33
Abb. 3: Kumulative Eliminationsraten bei Anwendung von pulsierendem Gleichstrom (SS)	35
Abb. 4: Kumulative Eliminationsrate bei Umsatz von NaCl und Gleichstromanwendung (SS)	36
Abb. 5: Kumulative Eliminationsraten bei Gleichstromanwendung (SS)	34
Abb. 6: Kumulative Eliminationsraten nach Hyperämie und Gleichstromanwendung (SS)	37
Abb. 7: Kumulative Eliminationsraten nach Hyperämie und Gleichstromanwendung (SS)	38
Abb. 8: Kumulative Eliminationsraten bei Gleichstromanwendung (ASS)	43
Abb. 9: Kumulative Eliminationsraten bei Gleichstromanwendung (Indometacin)	46
Abb. 10: Kumulative Eliminationsraten (Indometacin)	47

1 THERAPEUTISCHE ANWENDUNGSMÖGLICHKEITEN
DER IONTOPHORESE

Die Einbringung von Medikamenten percutan, mittels galvanischen Stroms, wurde zum erstenmal 1905 von Leduc (35) experimentell an einem eindrucksvollen Experiment demonstriert. Zwei Kaninchen wurden hintereinander in einen Stromkreis geschaltet, wobei einmal unter der Anode und bei dem anderen Tier unter der Kathode eine Strychninlösung aufgebracht worden war. Da Strychnin ein positiv geladenes Ion ist, starb das Tier mit der positiven Elektrode durch den Elektrolyttransport des Strychnins durch die Haut.

Nach der Beschreibung dieses frühen experimentellen Nachweises der Iontophorese möchte ich nun einige therapeutische Anwendungsmöglichkeiten aufzeigen. Allgemein ist jedoch noch zu bemerken, daß die iontophoretische Therapie mehr auf empirisch ermittelten Grundlagen basiert als auf systematischer experimenteller Erforschung mit dem theoretischen Verständnis für diesen Transportvorgang. Dies führt dazu, daß die Ergebnisse der einzelnen Arbeiten sehr schwer miteinander vergleichbar sind, wobei die einzelnen Autoren die Wirksamkeit der Iontophorese als Therapeutikum sehr unterschiedlich beurteilen. So wurden subjektive Parameter wie Schmerzlinderung und Motilitätsverbesserungen an Patienten aufgeführt oder die Stoffeintrbringung durch Differenzbestimmungen im aufgetragten Externum, im Blutspiegel, in der lokalen Gewebekonzentration oder der Urinkonzentration beschrieben. Die Iontophorese ist trotz ihrer unbestreitbaren Vorteile, 1. dem forcierten Stofftransport durch die Haut bei Umgehung des Magen-Darm-Traktes und des Pfortaderkreislaufes und 2. der hohen lokalen Wirkstoffkonzentration bei geringerer Nebenwirkung auf die Magen-Darm-Schleimhaut, in der therapeutischen Praxis wenig verbreitet. Optimale Bedingungen sind bisher nicht erarbeitet worden. Es fehlte an Grundlagenforschung und die dokumentierten Befunde waren oft zu wenig durchschaubar und reproduzierbar.

In der Zahnmedizin fand die Iontophorese Anwendung bei der Einbringung von Fluoridionen in das Dentin, zur Bekämpfung der Hypersensitivität und bei der Behandlung des Ganggräns, wie es von Gangarosa (17) 1978 beschrieben wurde.

Zur Besserung der Beschwerden bei degenerativen Verschleißerkrankungen und Überbelastungen des Bewegungsapparates wie Tendomyosen, Arthrosen, HWS-Syndrom, Lumbalgien und Periarthrititis humero-scapularis wird die Iontophorese mit schmerzlindernden, antiphlogistischen Substanzen, wie Salicylaten oder Butazolidinderivaten, angewandt. In einer Studie an 93 Patienten mit Phenylbutazon beschrieb Coccia 1969 (4) bereits nach 3 - 8 Sitzungen von 10 - 15 Minuten Dauer deutliche subjektive Verbesserungen der Tendovaginitis, Epikondylitis, Lumbolischialgie ohne nachweisbare Diskushernie, Distorsion und Kontusionen. Hingegen bei Arthrosen, Periarthropathia humero-scapularis WS-Syndromen mit Diskushernie erschien die Iontophorese als alleinige Therapie nicht sinnvoll. Die methodischen Angaben dieser Arbeit sind ungenau. Vom Autor wurde nur das aufgebrachte Volumen der Phenylbutazonlösung (6 cm³) und die Stromstärke (5 - 30 mA) angegeben. Die Anwendungsfläche ist nicht erwähnt.

Mayerhofer (41) beschrieb 1981 ähnliche Resultate wie Coccia. Er führt eine Iontophorese mit Dolo-Visano®-Salbe, deren Hauptwirkkomponenten Diäthylammoniosalicylate, Salicylamid und hyperämisierende Substanzen sind an 50 Patienten durch. Die Behandlungszeit betrug 7 Minuten an zehn Tagen, wobei die Polung nach der Hälfte der Zeit vertauscht wurde. Als Stromform verwandte Mayerhofer eine Kombination aus Gleichstrom und pulsierendem Gleichstrom, wobei Angaben über die Stromdichte fehlen. Bei 70 % des Krankengutes waren die therapeutischen Ergebnisse, soweit nach subjektiven Parametern einteilbar, gut bis sehr gut. Vor allem Überlastungstendomyosen und Epikondylitiden sprachen auf die Iontophorese gut an. Allerdings fehlen bei dieser Studie Kontrollgruppen, bei welchen einmal die Salbe ohne Strom und ein andermal die Elektrotherapie

alleine angewandt wurde, da auch durch die Wirkung des galvanischen Stromes allein Schmerzlinderung bewirkt werden kann und somit diese Ergebnisse nicht unbedingt dem Medikament zugute gehalten werden können.

Häufig wird auch die Anwendung der Iontophorese bei Palmar- und Plantar-Hyperhidrose beschrieben (2, 27, 37, 62). Ich möchte hier vor allem auf die Ausführungen von Hill (27) eingehen. Die plantare Hyperhidrose ist ein relativ häufiges, ideopathisch auftretendes und für den Patienten sehr lästiges Leiden.

Therapeutisch wurden die Sympathektomie oder das Einbringen von Antagonisten des Acetylcholins, des neuroglandulären Transmitters an Schweißdrüsen, versucht. Die besten Ergebnisse brachte aber die Iontophorese mit normalem Leitungswasser, wobei mit Stromstärken zwischen 15 - 20 mA in Zellbädern gearbeitet wurde. Als theoretische Grundlage wurde bisher allgemein eine Obstruktion der Schweißdrüsenausführungsgänge durch einen strominduzierten, abnormalen Keratinisierungsprozeß angenommen. Trotz deutlicher Besserung der Hyperhidrose nach 11maliger Anwendung der Iontophorese bei einem Patienten konnte Hill jedoch keine Veränderung der Schweißdrüsen oder deren Ausführungsgängen an Hautbiopsien feststellen. Es sollte dabei bedacht werden, ob der therapeutische Effekt hier primär in der Einbringung von in Wasser gelösten Ionen oder des Wassers selbst in die Haut ausschlaggebend ist oder ob die Wirkung des Stromes an der Anode, wie es für sensible Nerven bekannt ist, hyperpolarisierend auch auf die sympathoglandulären Nervenendigungen hemmend wirkt.

Eine weitere Anwendungsmöglichkeit ist die Einbringung von Lokalanästhetika, wie sie in der HNO-Heilkunde bei Paracentese (10) angewandt wird und in einer Studie von Gangarosa (16) 1971 überprüft wurde. Am Unterarm von Freiwilligen wurde eine Iontophorese mit 2 - 4prozentiger Lösungen von Lokalanästhe-

tika (Lidocain, Procaïn, Mepovacain) in HCl-Lösung auf einer Fläche von 3.14 cm² durchgeführt und anschließend die Anästhesie mittels Nadelstichen überprüft. Zur Anwendung kam ein Gleichstrom von 1 mA für 10 Minuten, was eine relativ hohe Stromdosis ergibt. So waren die Resultate bei Anwendung der Iontophorese bei allen Versuchen denen bei alleiniger Auftragung des Lokalanästhetikums überlegen. Außerdem ergab die Studie, daß eine 2 %ige Lidocainlösung mit 1/50 Adrenalin bei iontophoretischer Einbringung die besten Ergebnisse erbrachte. Diese Arbeit erscheint mir brauchbar, da präzise Angaben über die Iontophorese als auch die verwendeten Lösungen angegeben sind und ein Kontrollversuch (ohne Strom) durchgeführt wurde.

1980 führte Glass (20) an Rhesusaffen eine Iontophorese zur Einbringung von Glucocorticoiden durch. Er arbeitete mit gering konzentrierten Lösungen von Tritium markiertem Dexamethason-Na-P und Na-Hydrocortison. Die Stromstärke betrug 4 mA bei 20minütiger Anwendung, wobei die Anode zur Einbringung diente. An der kontralateralen Seite der Versuchstiere wurde jeweils ein Kontrollversuch ohne Strom durchgeführt. Der Nettotransport durch die Haut wurde mittels Differenzbestimmung der aufgetragenen Lösung vor und nach Versuchsdauer durchgeführt. Es wurde für Dexamethason eine etwa 11fach erhöhte Permeation im Vergleich zur Kontrolle festgestellt. Hydrocortison hingegen penetrierte nicht deutlich besser. Auch in Gewebezylindern, die nach dem Versuch unter der Anode bzw. Kontrollelektrode entnommen wurden, konnte eine deutliche Anreicherung (Faktor 10 - 100) je nach Applikationsort ermittelt werden. Was noch erwähnenswert erscheint, ist die Feststellung, daß die Einbringung unabhängig von der Konzentration des Präparates verlaufen war, wie es bei elektrischem Ladungstransport auch zu erwarten ist.

Zu etwas anderen Ergebnissen gelangt Grobelet (22) 1983, der ebenfalls die Iontophorese von Dexamethason, allerdings an traumatisierten Kniegelenken von Probanden, mit nachfolgender

Punktion zur Gewinnung von Gelenkflüssigkeit durchführte. Er stellte fest, daß mittels Iontophorese nur wenig mehr durch die Haut eingebracht werden konnte und folgerte daraus, daß es nur eine kleine aktive elektrische Diffusion des Dexamethasons durch die Haut gebe. Bei Betrachtung der Originalarbeit muß jedoch gesagt werden, daß das Patientenkollektiv (12 Patienten) sehr klein war und keine Kontrolluntersuchung unter vergleichbaren Bedingungen, nämlich unter Weglassen des Stroms, durchgeführt wurde.

An dieser Stelle möchte ich noch einige recht interessante Einzelbeispiele zur Anwendung der Iontophorese schildern. So beschrieb Cornwall 1981 (5) die therapeutische Anwendung der Iontophorese mit 0.1molarer Zinkoxidlösung bei Ulcera crurum eines 71jährigen Patienten mit seit Jahren manifestem Diabetes mellitus nach beidseitiger Unterschenkelamputation. Die Ausdehnung der Ulcera hatte sich innerhalb von 20 Tagen (bei täglich 15minütiger Anwendung) enorm verkleinert ($15 \text{ cm}^2 - 0.2 \text{ cm}^2 / 7 \text{ cm}^2 - 0.04 \text{ cm}^2$). Der Autor führt dies vor allem auf die bekannten geweberegenerationsfördernden und antibakteriellen Effekte des Zinks zurück. Meiner Ansicht nach darf aber auch die hyperämisierende Wirkung des galvanischen Stroms, zumal es sich hier um ischämische Ulcera handelt, nicht außer acht gelassen werden.

Valkov und Antøschew (66) nutzten 1967 die Möglichkeit der Iontophorese zur Einbringung von niedrigdosiertem Penicillin ($1000 \text{ IE/ml H}_2\text{O}$) zur Behandlung von Strahlenulcera. Bei einer Stromdosis von 0.1 mA/cm^2 und 6 - 50tägiger Behandlung waren 30 Patienten völlig geheilt und zwei erfolglos; vier Patienten brachen die Behandlung ab. Den Heileffekt sahen die Autoren vor allem in einer Reizung der nervalen Rezeptoren und Nervenendigungen mittels des galvanischen Stromes, was zu einer besseren Trophik des Bezirkes führen sollte, und in der Infektionsbekämpfung mittels des eingebrachten Antibiotikums.

Garzione (19) beschrieb 1978 den Fall einer 82jährigen Patientin, die nach Einsetzen einer Hüftendoprothese unter starken, sehr therapieresistenten Schmerzen litt, die keine nachweisbaren neurologischen Ursachen hatten. Nach Versuchen mit Wärmeapplikation, Krankengymnastik, Massagen und Iontophorese mit verschiedenen Medikamenten erbrachte bereits eine 3malige Salicylationtrophorese eine deutliche Verbesserung der Beschwerden für zwei Monate, und nach einer weiteren Anwendung Beschwerdefreiheit für ein Jahr. Dieser Bericht erscheint mir allerdings etwas unglaubwürdig, wollte man diese Ergebnisse allein der Wirkung der eingebrachten Salicylsäure zugute schreiben, da mit nur 3maliger Anwendung sicher kein solch großer Stofftransport stattgefunden haben kann, der dieses Ergebnis erklären könnte. Es muß hier sicher auch an einen Placeboeffekt gedacht werden.

Die bisher vorliegenden Untersuchungen sind nicht ausreichend, um den percutanen Stofftransport von Salicylsäure, Acetylsalicylsäure und Indometacin bei Iontophorese und Diffusion quantitativ vergleichend beurteilen zu können. In dieser Arbeit wird durch vergleichende tierexperimentelle Untersuchungen an Schweinen mit radioaktiv markierten Salicylsäure- und Acetylsalicylsäure-Lösungen und Indometacin diese Frage geprüft.

2 KLINISCH, PHARMAKOLOGISCHE GRUNDLAGEN DER SALICYLSÄURE, ACETYLSALICYLSÄURE UND DES INDOMETACINS

2.1 SALICYLSÄURE UND ACETYLSALICYLSÄURE

2.1.1 HISTORISCHER ÜBERBLICK

Zu Beginn des 19. Jahrhunderts gelang es aus Weidenrinde eine bittere Flüssigkeit, die Salix genannt wurde, zu extrahieren. Da bereits seit langem die fiebersenkende Wirkung der Weidenrinde bekannt war, wurde auf dieses Extrakt große Hoffnung als ein dem teuren Chinin gleichwertiges Antipyretikum gesetzt. Die Substanz erwies sich jedoch in der therapeutischen Anwendung als zu schwach wirksam.

Erst mit der Entdeckung der Salicylsäure 1838 gelangte man zu einem hochwirksamen, fiebersenkenden Medikament, welches, wie sich bald herausstellte, besonders bei dem bisher kaum therapierbaren, akuten rheumatischen Fieber mit großem Erfolg angewandt wurde. Die Euphorie über dieses neue Medikament wurde nur durch einige Probleme in der therapeutischen Praxis gedämpft. Die vorwiegend oral verabreichte Salicylsäure wurde von vielen Patienten wegen des sehr schlechten Geschmacks abgelehnt, desweiteren häuften sich bald die Berichte über gastrointestinale Unverträglichkeitsreaktionen und außerdem kam es zu Intoxikationen bei hoher Dosierung, die sich in Schwerhörigkeit, Ohrensausen, Nausea etc. äußerten.

Um diese negativen Nebenwirkungen zu eliminieren wurde in den chemischen Labors an der Synthese neuer Medikamente auf der Basis der Salicylsäure gearbeitet.

1899 gelang dann der damaligen Firma Bayer & Co. die Herstellung der Acetylsalicylsäure, die gleiche oder sogar bessere Wirkung bei geringerer Nebenwirkungen zeigte. Vor allem als Antirheumatikum fand diese neue Substanz breite Anwendung.

2.1.2 PHYSIKALISCHE UND CHEMISCHE EIGENSCHAFTEN

Die Salicylsäure, chemisch 2-Hydroxybenzoesäure, liegt in Form von weißen, nadelförmigen Kristallen vor. Ihre Dichte beträgt 1.435 g/cm^3 und der Schmelzpunkt liegt bei 159°C . Interessant ist noch die Löslichkeit. So ist die Salicylsäure in Äther und Äthanol sehr gut löslich (314 g/l), in Wasser von 20°C hingegen mit nur $1.8 - 2 \text{ g/l}$ relativ schlecht. Die Wasserlöslichkeit ist stark temperaturabhängig. So können in 90°C warmem Wasser bereits 50 g/l gelöst werden (56). Die Leitfähigkeit für elektrischen Strom einer Salicylsäurelösung ist bedeutend größer als die von Benzoesäure, was auf die hohe Dissoziation der Salicylsäure zurückzuführen ist. So beträgt der I.P.-Wert 3.0, was in neutraler Lösung eine nahezu hundertprozentige Dissoziation ergibt. Die Acetylsalicylsäure, chemisch 2-Acetobenzoesäure, liegt ebenfalls als weißes, kristallines Pulver vor. Das Lösungsverhalten ist ähnlich dem der Salicylsäure. Erwähnenswert ist hier noch die schlechte Haltbarkeit der Acetylsalicylsäure, besonders in gelöster Form. So kommt es je nach pH-Wert zu einer nichtenzymatischen Hydrolyse, wobei Salicylsäure und Essigsäure entstehen. Bei mit Mikroorganismen infizierten Lösungen beschleunigt sich diese Zersetzung durch zusätzliche enzymatische Hydrolyse.

2.1.3 PHARMAKOLOGISCHE WIRKUNG

2.1.3.1 KEIMTÖTEND

Die hemmende Wirkung der Salicylsäure auf das Wachstum von Mikroorganismen, wie Hefe- und Schimmelpilze und bestimmte Bakterienarten, wurden bereits recht früh festgestellt. Als Antiseptikum erwies sich die Salicylsäure jedoch als zu schwach als Konservierungsmittel wird sie hingegen bis heute verwendet.

2.1.3.2 ANTIPYRETISCH

Die temperatursenkende Wirkung der Salicylsäure und Acetylsalicylsäure ist nur bei Patienten nachweisbar, die an Fieber, also einer Erhöhung des Temperatursollwertes, erkrankt sind. Bei gesunden Probanden konnten selbst hohe Gaben dieser Medikamente keine temperatursenkenden Effekte zeigen. Salicylsäure und Acetylsalicylsäure in ihrer Eigenschaft als Antipyretika wirken direkt auf cerebrale Temperaturregulationszentren ein.

2.1.3.3 ANALGETISCH

Salicylsäure und Acetylsalicylsäure erweisen sich als Schmerzmittel besonders günstig bei Neuralgien, Myalgien und anderen durch entzündliche Prozesse hervorgerufenen Schmerzen, hingegen schlecht bei viszeralen Beschwerden. Der analgetische Effekt dieser beiden Medikamente läßt sich durch direkte cerebral und peripher hemmende Schmerzwirkung erklären. Vor allem die periphere Wirkungsweise ist mit den antiphlogistischen Eigenschaften von Salicylsäure und Acetylsalicylsäure in Zusammenhang zu sehen. Die Acetylsalicylsäure erwies sich als Analgetikum der Salicylsäure überlegen. Dies ist auf die Hemmung der Zytoxygenase durch Acetylsalicylsäure, des Schlüsselenzyms der Prostaglandinsynthese zurückzuführen. Es kommt somit zu einer geringeren Konzentration von Prostaglandinen im Gewebe, die als Schmerz- und Entzündungsmediatoren gelten.

2.1.3.4 ANTIPHLOGISTISCH

Die genaue antiphlogistische Wirkung von Salicylsäure und Acetylsalicylsäure ist bis heute nicht eindeutig geklärt. So wird zum einen eine direkte antiinflammatorische Wirkung besonders im rheumatisch veränderten Gewebe diskutiert, zum andern aber auch eine Entzündungshemmung durch Salicylsäure induzierte Glucocorticoidausschüttung. Ob die Salicylsäure direkt auf die Nebennierenrinde einwirkt oder die Hypophyse zu vermehrter

ACTH-Ausschüttung anregt, wird ebenfalls noch diskutiert. Die Hemmung der Prostaglandinsynthese und Entkopplung der oxidativen Phosphorylierung als Grundlage für die lokale antiphlogistische Wirkungsweise von Acetylsalicylsäure gelten heute als erwiesen.

2.1.3.5 SPEZIELL ANTIRHEUMATISCH

Vor allem beim akuten rheumatischen Fieber fand die Salicylsäure und später die Acetylsalicylsäure, als damals einziges Therapeutikum eine breite Anwendung. Heute hingegen stehen andere, neuere Medikamente zur Rheumabekämpfung im Vordergrund, nicht zuletzt wegen der Unverträglichkeitsreaktion, die bei der für die Therapie notwendigen hohen Plasmaspiegel von mehr als 30 mg % auftreten. Trotz allem hält Hangarter (25) die Salicylate besonders nach der nicht befriedigenden Einsatzmöglichkeit der Glucocorticoide in der Rheumatherapie für die idealen Antirheumatika. Den antirheumatischen Effekt von Acetylsalicylsäure sieht Hangarter 1951 (24) besonders in der lokalen Exsudations- und Entzündungshemmung und der Rückbildung rheumatischer Exsudate. Deswegen erscheint eine Salicylsäuretherapie auch nur im proliferativen Stadium der chronischen Polyarthrititis als sinnvoll. Greiling (21; 1963) sieht diesen Hemmeffekt auf die Granulationsbildung vor allem in einer durch Salicylate bedingten verminderten Synthese von Mucopolysacchariden und Chondroitinsulfaten im erkrankten Gelenk. Dies wird seiner Ansicht nach durch die Entkoppelung der oxidativen Phosphorylierung erreicht.

Entscheidend für den therapeutischen Erfolg ist zweifellos die Konzentration der Salicylsäure in der Synovialflüssigkeit. So stellte Sholkoff 1967 (61) für die Acetylsalicylsäure fest, daß in der Synovialis nur die halbe Konzentration wie im Plasma vorlag. Andererseits war die Halbwertszeit der Acetylsalicylsäure mit 130 Minuten in der Synovialis im Vergleich zu 32 - 65 Minuten im Plasma deutlich erhöht. Sholkoff führt dies auf eine geringere Enzymaktivität der Acetylesterase in der

Synovialflüssigkeit zurück. Ebenfalls keine Anreicherung von Salicylaten im entzündeten Gelenk stellte Rosenthal 1964 (54) fest. Er fand jedoch gleich hohe Konzentrationen von freier Salicylsäure im Plasma und der in Synovialflüssigkeit.

2.1.4 PERCUTANE EINBRINGUNG

Um gastrointestinale Nebenwirkungen zu verringern und das entsprechende Therapeutikum unter Umgehung der Leberpassage an den Wirkungsort zu bringen, verwendet man die percutane Applikation. Auch bei parenteraler Anwendung von Salicylsäure kommt es über eine Hemmung der Prostaglandinsynthese in der Magenschleimhaut zu einer ulzerogenen Wirkung. Durch niedrigere Konzentrationen geschieht dies in geringerem Umfang als bei oraler Applikation.

Von Mud-Hoym (46) wurde in diesem Zusammenhang 1981 die Anwendung von Salhuminvollbädern bei rheumatisch und traumatisch bedingten Gelenkerkrankungen mit gutem Erfolg angewendet (100 g Salhumin enthalten 67 g Salicylsäure und 2.5 g Huminsäure). Die Wassermenge und somit die Konzentration des Salhumins im Bad wurde vom Autor nicht angegeben. Auch Müller (45) berichtete 1932 bei Behandlung mit Salhuminvollbädern an Rheumatikern über eine Besserung der Beschwerden. In einer sehr frühen Arbeit berichtet Bourget (2) bereits 1893 über Erfolge bei lokaler Anwendung von Acetylsalicylsäuresalben an Patienten, die an akutem rheumatischen Fieber erkrankt waren.

Er konnte die percutane Resorption sogar durch Salicylsäurenachweis im Urin beweisen. Da er jedoch in vielen Fällen gleichzeitig eine orale Salicylsäuremedikation durchführte, ist der therapeutische Erfolg nicht unbedingt der lokalen Anwendung zuzuschreiben.

2.1.5 METABOLISMUS UND ELIMINATION

Die Ausscheidung der Salicylsäure erfolgt renal und vorwiegend in Form von Salicylursäure, einem in der Niere gebildeten Konjugat der Salicylsäure mit Glycin. In geringem Maße entstehen neben freier Salicylsäure Gentisinsäure, welche noch antirheumatisch wirksam ist, und in der Leber gebildete Konjugate mit Glukose. Die Ausscheidungsform der Salicylsäure ist stark vom pH-Wert des Urins und der Flüssigkeitszufuhr abhängig. Die Acetylsalicylsäure wird nach ihrer Hydrolyse auf die gleiche Weise wie Salicylsäure ausgeschieden. Die Hydrolyse verläuft im Plasma im Vergleich zur wässrigen Lösung, wahrscheinlich bedingt durch enzymatische Spaltung, enorm schnell. So konnte Harris (26) 1967 die Halbwertszeit der Acetylsalicylsäure mit 38 Minuten bestimmen.

Auch Greiling (21) stellte eine schnelle Hydrolyse der eingebrachten Acetylsalicylsäure fest, jedoch nimmt er keine enzymatische Spaltung an. Er sieht in dem günstigen pH-Wert des Blutes und der Temperatur die Hauptgründe für die beschleunigte Hydrolyse. Bei einem Transport durch die Haut ist anzunehmen, daß die Esterasen der Haut die Acetylgruppe schnell abspalten.

2.2 INDOMETACIN

Das Indometacin, ein Indolessisäurederivat, ist ein weißes, kristallines, geruchsloses Pulver, welches in Wasser praktisch nicht löslich ist. Indometacin wurde erst in neuerer Zeit (1963) entwickelt und zeigt antiphlogistische Wirkungsweise, weswegen es vor allem in der Rheumatherapie Anwendung findet.

2.2.1 ANTIPHLOGISTISCHE UND ANALGETISCHE WIRKUNG

Der entzündungshemmende Effekt beruht, wie bei der Acetylsalicylsäure, auf einer Hemmung der Prostaglandinsynthese, was Düsing et al. (9) 1983 experimentell nachweisen konnten. Aber

auch andere Prozesse werden im Gewebe nach Anwendung von Indometacin, wie es Inukai (29) 1979 beschreibt, beeinflusst. So kommt es wie bei den Salicylaten zu einer Entkoppelung der oxidativen Phosphorylierung, zu einer verminderten Kollagensynthese und einer Membranstabilisierung der Lysosomen und Erythrozyten, um nur die wichtigsten antiphlogistischen Effekte zu nennen. Inukai konnte in tierexperimentellen Untersuchungen die Wirksamkeit des Indometacins bei auf verschiedene Weise provozierten Entzündungsreaktionen demonstrieren.

Der analgetische Effekt des Indometacins ist wohl als Folge der antiinflammatorischen Wirkung zu sehen. Eine 50 %ige Hemmung der Prostaglandinsynthese ist bei einer Plasmakonzentration des Indometacins in vitro von 100 - 200 ng/ml zu erwarten.

Neben der Anwendung in der Therapie von von Erkrankungen des rheumatischen Formenkreises wird Indometacin auch in der Orthopädie besonders bei akut entzündlichen oder traumatisch bedingten Veränderungen des Bewegungsapparates angewandt. Gerade in der Orthopädie wird häufig die lokale, percutane Applikation gewählt.

2.2.2 PERCUTANE APPLIKATION

Um am Krankheitsherd hohe lokale Konzentrationen des Medikamentes zu erhalten und die systemischen Nebenwirkungen gering zu halten, wird Indometacin häufig in Form eines 1 %igen Gels lokal appliziert. In einer Untersuchung an Probanden kam Inagi (28) 1978 zu folgenden Ergebnissen: Die nach percutaner Anwendung gefundenen Plasmakonzentrationen betrugen etwa $1/50$ - $1/100$ derjenigen bei oraler Medikation (50mg). Außerdem dauerte es bei der percutanen Applikation etwa 2 - 4mal länger bis sich der Plasmamaximalwert einstellte. Auch bei der Langzeitbehandlung konnte die Plasmakonzentration nicht wesentlich gesteigert werden. Für eine Therapie, bei welcher hohe Plasmaspiegel indiziert sind, erscheint also die percutane Applika-

tion nicht sinnvoll. Kageyama (33) konnte nun bei Patienten mit Arthritis des Kniegelenks in der Synovialflüssigkeit des behandelten Knies Indometacin nachweisen, in dem unbehandelten Gelenk hingegen nicht. Hieraus ist abzuleiten, daß Indometacin bei äußerlicher Anwendung lokal in hoher Konzentration zu finden ist und der therapeutische Effekt durch direkte Diffusion und nicht über die Verteilung im Blutkreislauf erfolgt.

2.2.3 GEWEBEVERTEILUNG

Um bei rheumatischen Krankheiten gute therapeutische Erfolge zu erzielen, sollten von Indometacin in der Synovialflüssigkeit möglichst hohe Konzentrationen erreicht werden. So konnte Emori (13) 1973 in der Synovialflüssigkeit Indometacinkonzentrationen, die etwa einem Viertel der Plasmawerte entsprachen, feststellen. Zu anderen Ergebnissen gelangte Köhler (34) 1982. Er stellte eine Anreicherung von Indometacin in der Synovialis, Knochen, Muskeln und Fettgewebe fest. Bei chronischen Polyarthritikern fand er signifikant höhere Synovialkonzentrationen als im Plasma. Bei Patienten mit Arthrosis deformans hingegen waren in der Synovialflüssigkeit nur die Plasmakonzentrationen erreichbar. Da Indometacin, wie viele andere Pharmaka im Plasma zum Teil an Serumproteine gebunden vorliegt, ist die höhere Anreicherung des Indometacins in entzündlich verändertem Gewebe mit geringeren Bindungskapazitäten der Serumproteine, vor allem Albumine, bei verändertem pH-Wert und Ionenkonzentrationen im Gewebe und einer gesteigerten Permeabilität der entzündlich veränderten Synovialis zu erklären. Obwohl beide Autoren berücksichtigt haben, daß sich ein steady state des Indometacinspiegels mit einer zeitlichen Verzögerung von 2 Stunden im Vergleich zum Plasma einstellt, gelangten sie doch zu recht unterschiedlichen Ergebnissen.

2.2.4 METABOLISMUS UND ELIMINATION

Indometacin wird nur zwischen 23 % - 25 % renal unverändert ausgeschieden. Der Großteil der resorbierten Menge wird in der Leber umgebaut und teilweise biliär sezerniert. Aber auch durch Serumesterasen kommt es zum Umbau des Indometacins. Eckhard (11; 1982) sieht deswegen grundlegende pharmakodynamische Unterschiede bei oraler und percutaner Anwendung, da bei letzterer der first-pass-effect umgangen wird.

3 METHODIK

3.1 PRÄPARATE

3.1.1 SALICYLSÄURE

7.5 mg in 10 ml H_2O $\approx$ 0.75 g/l Salicylsäurelösung

davon 0.6 mg = 9 % 7- ^{14}C -Salicylsäure (NED)

mit einer spezifischen Aktivität von 0.42 mCi/mg.

Die ^{14}C -Carboxyl-markierte Salicylsäure ist in 10 ml eines Äthanol-Wasser-Gemisches (2:8) gelöst. Nach Trocknung im Luftstrom wurde sie in der bereits vorbereiteten Versuchslösung gelöst.

Der Anteil der markierten Salicylsäure wurde bei späteren Versuchen etwa auf die Hälfte bis ein Drittel vermindert, die Gesamtkonzentration von etwa 0.75 g/l Salicylsäure in wässriger Lösung jedoch beibehalten.

3.1.2 ACETYLSALICYLSÄURE

Es wurde eine Lösung mit einer Gesamtkonzentration um 1.05 g/l H_2O hergestellt.

Davon entfallen 0.6 mg auf ^{14}C -markierte Acetylsalicylat zur Herstellung der ^{14}C -markierten Acetylsalicylsäure. Wir verwendeten die bereits in 3.1.1 beschriebene ^{14}C -markierte Salicylsäure, trockneten auch diese im Luftstrom und gaben einige Tropfen Essigsäureanhydrid hinzu.

Nach erfolgter Acetylierung wurden die Reste dieser Essigsäure durch Anlegen eines Vakuums abgesaugt, sodaß wir die markierte Acetylsalicylsäure in ungelöster Reinform vorliegen hatten.

3.1.3 INDOMETACIN

Die Applikation des Indometacins erfolgte in Form des im Handel erhältlichen Amuno®-Gels (MSD; 1 % Indometacinkonzentration).

3.2 VERSUCHSAUFBAU

3.2.1 VERSUCHSTIERE

Als Versuchstiere wurden 8 - 12 Wochen alte weibliche Hauschweine aus dem Lehr- und Versuchsgut Oberschleißheim mit einem Gewicht von ca. 16 kg bis 22 kg verwendet. Die Tiere wurden in einem Stall bei etwa 20° C und natürlichem Tag- und Nachtrhythmus gehalten.

3.2.2 VORBEREITUNG FÜR DEN VERSUCH

Das Versuchstier wurde mit einer Mischung aus 0.5 ml Stresnil (Jansen) und 4 ml Hypnodil (Jansen) narkotisiert (intraperitoneal injiziert). Die Fortführung der Narkose wurde nach Punktion einer Ohrvene mit Phenobarbital (Nembutal Jansen; 1 ml/Stunde) durchgeführt. Desweiteren wurde über die ganze Versuchsdauer von 5 - 6 Stunden etwa 500 ml Glucoselösung gleichmäßig infundiert. Die Lagerung des Schweines erfolgte in einem Versuchsgestell mit herabhängenden Beinen in Bauchlage, wobei die Rückenpartie frei zugänglich war. Hernach wurde der Rücken mit einer Haarschneidemaschine geschoren, wobei darauf zu achten war, keine Hautläsionen hervorzurufen, was zur Verfälschung dieses Resorptionsversuches geführt hätte. Zur Urinsammlung wurde für die Versuchsdauer ein Blasenkatheder gelegt.

3.2.3 BESCHREIBUNG DER FEUCHTEN KAMMER

Da an einem Schwein zwei Versuche (ein Kontrollversuch) und ein Versuch mit Stromwendung durchgeführt wurden, sind hier zwei unterschiedliche Kammern zu beschreiben.

3.2.3.1 KONTROLLKAMMER (OHNE GALVANISATION)

Die Fläche der Kammer beträgt 15 x 10 cm. Wir verwenden eine OP-Folie. Auf ihre selbstklebende Seite wird ein Blatt Zellstoff gelegt. Um eine seitliche Abdichtung der Kammer zu

gewährleisten, wird diese noch mit doppelseitig haftendem Klebeband umrandet.

3.2.3.2 IONTOPHORESEKAMMER

Auch hier beträgt die Fläche 15 x 10 cm. Allerdings verwenden wir hier eine für kleine Ionen und Moleküle durchlässige und somit stromleitende Zellophanfolie. Zellstoff und Abdichtung sind identisch mit der Kontrollkammer.

3.3 VERSUCHSABLAUF

Nach Aufkleben der Kammer auf die Rückenpartie des Schweines wurden mit einer Spritze Mengen von 2.5 - 3.5 ml der vorher beschriebenen Salicylsäurelösung in die Kammer eingebracht. Die Einstichstelle wurde wieder verschlossen und die Lösung über die gesamte Hautfläche verteilt, was anhand der Durchtränkung des Zellstoffes gut zu überprüfen war. Auf die Kammer wurde anschließend ein ca. 2 cm dicker, mit Wasser angefeuchteter, Viskoseschwamm (15 x 10 cm) mit entsprechender Zinn-elektrode aufgebracht.

Die Gegenelektrode wurde ebenfalls mit Schwamm (zur Vermeidung lokaler Verätzung) am Bauch des Schweines befestigt. Die Versuche wurden mit geglättetem Gleichstrom von 0.05 - 0.2 mA/cm² und mit pulsierendem Gleichstrom bei einem Effektivstrom von 0.05 mA/cm² durchgeführt. Als Stromquelle verwendeten wir ein Elektrotherapiegerät der Firma Zimmer, Ulm. Wobei die Anode mit der Bauch- und die Kathode mit der Rücken-elektrode verbunden wurde.

Über den Blasenkatheder wurde der Urin in 30minütigen Fraktionen gesammelt. Nach diesem Versuchsprinzip wurde die Salicyl- und Acetylsalicylsäureresorption am Schwein untersucht. Bei den Indometacinversuchen wurde zur Bestimmung des Plasmaspiegels zusätzlich noch, jeweils stündlich, eine venöse Blutentnahme vorgenommen.

Einige der Versuchstiere wurden nach Beendigung der Iontophoreseversuche etwa 4 Tage in Stoffwechselkäfigen gehalten, wobei der gesamte ausgeschiedene Urin gesammelt wurde. Um eine Kontamination und somit Verfälschung dieser Werte durch abgeschilftes ^{14}C -markiertes salicylsäurehaltiges Hornmaterial zu verhindern, wurde die Versuchsfläche großzügig mit Hansaplast® abgeklebt.

3.3.1 VERSUCHE MIT NaCl-ZUSATZ

Zur Überprüfung des Stofftransportes durch Iontophorese wurde der Versuchslösung NaCl im molaren Verhältnis 100:1 zur Salicylsäure zugesetzt.

3.3.2 HYPERÄMISIERUNG DER HAUT

Vor dem Aufkleben der Versuchskammer wurde die Haut mit Pernionin®-Gel (Krewel) ca. 3 Minuten eingerieben. Dieses Gel enthält verschiedene Nikotinsäure-Ester.

3.3.3 VERSUCHE MIT IMPULSSTRÖMEN

An Stelle der Gleichspannung wurde 0.05 mA/cm^2 doppelwegig-
gleichgerichtete 50 HZ-Wechselspannung (Diphasisch Fix) mit 0.05 mA/cm^2 Basisspannung (Gleichstrom) und ohne Basisspannung verwendet.

3.3.4 BESTIMMUNG DER ELIMINIERTEN SALICYL- BZW. ACETYL-SALICYLSÄURE ÜBER DEN ^{14}C -GEHALT DES URINS

Eingewogene Mengen von etwa 1 ml Urin wurden mit je 10 ml Szintillatorlösung (Aquasol, NEN) gemischt und in einem Szintillationszähler (Typ LS 333, Beckmann) gemessen. Die Löschkorrektur erfolgte nach der Externen-Standard-Kanalverhältnis-Methode. Die Erzählung erfolgte mit 1 %iger Zählgenauigkeit, soweit 10 Minuten Meßzeit nicht überschritten wurden. Zur Kalibrierung dienten genau eingewogene Stichproben der

Versuchslösung. Die Aktivitätskonzentrationen der Urinproben, in der Einheit cpm/g, wurde durch die Aktivitätskonzentrationen der Versuchslösung dividiert, womit die Ausscheidung der Salicylsäure über den Urin in der Einheit mg Versuchslösungsäquivalent pro g Urin anzugeben ist.

Die Bestimmung des Indometacins im Plasma und Urin erfolgte im Institut für Pharmakodynamik und Toxikologie der Universität Graz durch Kukovetz und Dittrich. Sie verwendeten die von Bayne 1981 beschriebene HPLC-Methode.

4 ERGEBNISSE

In den Tabellen 2 - 4 sind die experimentellen Bedingungen für die Versuche mit Salicylsäure, Acetylsalicylsäure und Indometacin dargestellt.

Die Tabellen 5 - 7 zeigen die kumulativen Eliminationsraten der Versuche mit den obengenannten Substanzen. In Tabelle 7 sind die Plasmaspiegel bei Indometacinanwendung aufgezeigt.

Um zu ersehen, wie aus den Rohdaten die Berechnung der in den Tabellen 4 - 6 aufgeführten kumulativen Eliminationsraten erfolgte, sei hier das Protokoll des Versuches 186 aufgeführt.

Tabelle 1: Versuchsprotokoll V 186
10 mA Gleichstrom 150 cm² Fläche

	t(min)	G(g)	cpm/g	cpm	Äqu (mg/cm ²)	Äqu ku
U ₀	0	35,6	116 (Nulleff.)			
U ₁	30	8,36	37 259	311 485	0,043	0,043
U ₂	60	5,95	663 900	3 950 205	0,545	0,598
U ₃	90	5,25	1 196 282	6 280 485	0,867	1,47
U ₄	120	4,83	1 295 471	6 257 129	0,864	2,33
U ₅	150	5,22	1 131 343	5 905 613	0,815	3,14
U ₆	180	4,75	823 599	3 912 098	0,54	3,69
U ₇	210	6,81	621 327	4 231 238	0,58	4,27
U ₈	240	6,98	551 547	3 849 798	0,53	4,80
U ₉	270	10,13	434 547	4 401 963	0,61	5,41
U ₁₀	300	10,59	298 107	3 156 957	0,43	5,84
U ₁₁	330	8,89	216 350	1 923 356	0,27	6,11
U ₁₂	360	12,28	130 303	1 600 123	0,22	6,32

U₀ - U₁₂ = Zeitintervalle von jeweils 30 Minuten.

G = Gewicht der ausgeschiedenen Urinmenge
in 30 Minuten.

cpm/g = Counts pro Minute /1 g Urin

cpm/30min = Aktivität pro 30 Min Sammelurin, errechnet
durch Multiplikation von cpm/g mit dem
jeweiligen Probegewicht (G).

Äqu(mg/cm²) = Versuchslösungsäquivalent in mg pro g Urin
bei 1 cm² Einwirkfläche.

Der Divisionsfaktor von 48 289 cpm/mg Ver-
suchslösung ergab sich aus dem Mittelwert
mehrerer Stichproben. Da die Einwirkfläche
150 cm² betrug, mußte zusätzlich durch 150
dividiert werden.

Äqu ku = Addition der einzelnen Äqu-Werte.

Versuchsbedingungen

Tabelle 2: Salicylsäure (Konzentrationen der Versuchslösungen 0,75g/1H₂O)

Versuchsnr.	184	185	186	187	188	197	198
Körpergew. (kg)	18	18	19	19	20	17	17
Spez. Akt. mCi/mg	.034	.034	.034	.034	.019	.015	.015
Akt. Y Konz. Lsg. (mCi/ml)	.025	.025	.025	.025	.014	.011	.011
aufgetr. Menge an V.-Lsg. (g)	2,56	2,54	2,70	2,64	2,21	3,42	2,32
V. Bed.	=0,1	Bad	=0,1	Tesa- abr.	Bad	** .05 =.05	=0,1 NaCl

Versuchsnr.	199	200	201	207	226	227
Körpergew. (kg)	18	19	20	17	16	19
Spez. Akt. mCi/mg	.015	.015	.015	.004	.024	.024
Akt. Y Konz. Lsg. (mCi/ml)	.011	.011	.011	.003	.017	.017
aufgetr. Menge an V.-Lsg. (g)	3,6	3,8	3,34	2,45	2,9	2,76
V. Bed.	Hyper ämie	** .05 - .05	Hyper=0,1 ämie NaCl =0.1	.05**	=.05	

Versuchsnr.	229	230	232	233	235	237	238
Körpergew. (kg)	21	20	18	17	19	20	21
Spez. Akt. mCi/mg	.0022	.0027	.008	.008	.008	.008	.008
Akt. Y Konz. Lsg. (mCi/ml)	.002	.002	.006	.006	.006	.006	.006
aufgetr. Menge an V.-Lsg. (g)	3,49	4,8	2,84	3,92	3,00	3,04	3,15
V. Bed.	=.05	=.05	=0,1	** .05	0,1=	0,2=	0,2= Polung

Tabelle 3: Acetylsalicylsäure (Konzentrationen der Versuchslösungen 1g/1H₂O)

Versuchsnr.	191	192	193	196
Körpergew. (kg)	14	15	15	16
Spez. Akt. mCi/mg	.025	.025	.025	.025
Akt. Y Konz. Lsg. (mCi/ml)	.025	.025	.025	.025
aufgetr. Menge an V.-Lsg. (g)	2,35	2,96	2,45	2,03
V. Bed.	Bad	=0,1	=0,1	Bad

Tabelle 4: Indometacin (Konzentrationen des Gels 1 % Indometacin)

Versuchsnr.	211	212	213	214	220	224
Körpergew. (kg)	21	22	28	26	14	14
Konzentration	0,1	0,1	0,1	0,1	0,1	0,1
aufgetr. Menge	15,53	13,87	14,43	13,41	14,11	14,34
V. Bed.	Bad	=0,1	Bad	=0,1	Bad	=0,1

Tabelle 5: Kumulative Eliminationsraten Salicylsäure (mg/cm²)

Strom mA/cm ²	Strom	0,1	=	Bad	Strom 0,05 = **	Strom 0,05 = **	0,2=	NaCl	Hyper. 0,1 + Hypter.									
Vers. Nr. Zeit (Min)	184	186	232	235	185	188	196	197	200	226	227	229	230	233	237	198	199	201
30	.008	.043	.007	.003	.00007	.0004	.0001	.009	.001	.069	.006	.008	.002	.0001	.009	.0009	.002	.006
60	.138	.545	.099	.156	.0008	.0009	.0006	.063	.039	.223	.022	.038	.01	.0017	.143	.016	.010	.07
90	1,45	1,467	.199	.65	.0024	.0023	.0013	.307	.17	.369	.09	.25	.09	.121	.294	.069	.025	.42
120	1,68	2,33	.526	1,22	.0048	.0059	.003	.64	.39	.679	.18	.56	.46	.158	.58	.175	.05	.99
150	3,05	3,15	.836	1,38	.079	.0091	.0051	.97	.58	1,31	.22	.85	.99	.545	1,24	.259	.075	1,67
180	3,8	3,69	1,30	2,57	.0129	.0129	.0071	1,32	.74	1,89	.28	1,16	1,05	.942	2,07	.332	.103	2,31
210	4,33	4,27	1,55	3,14	.0162	.0177	.0101	1,64	.85	2,29	.37	1,39	1,20	1,325	2,63	.459	.142	2,96
240	4,79	4,80	2,00	3,77	.0262	.0221	.0175	2,22	.95	2,57	.47	1,49	1,33	1,52	3,26	.495	.176	3,28
270	5,11	5,41	2,35	4,39	.0332	.0316	.0153	2,62	1,04	3,08	.54	1,78	1,45	1,82	3,77	.587	.214	3,66
300	5,34	5,84	2,55	4,76	.0389	.0329	.0188	3,06	1,11	3,55	.61	1,90	1,53	2,00	4,11	.664	.232	4,04
330	5,52	6,11				.0205		3,39										4,29
360	5,65	6,32						3,75										4,61
SERP (mg/cm ² /h)	1,23	1,28	0,7	1,25	.012	0,009	.005	0,79	0,41	0,92	.22	0,5	0,37	0,67	1,23	.14	.068	4,19
Verzöge- rungszeit (Min.)	6,15	11	74	63,3	108	85	92,3	73,9	37,8	60,5	53	51,5	21,1	100	83,3	45,9	83,04	67,4
SHP (mg/cm ²)	2,31	2,40	1,31	2,34	.023	.017	.009	1,48	.77	1,73	.41	.94	.69	1,26	2,31	.26	.13	2,23

4.2. ERLÄUTERUNG ZUR REGRESSIONSRECHNUNG

Bei allen Versuchen (siehe Abbildungen 1 - 10) erkennt man, daß die Eliminationsraten nach einer gewissen Anlaufzeit annähernd konstant verlaufen. Aus diesem Grunde erschien es uns sinnvoll, durch Regressionsrechnung die mittleren Eliminationsraten aus den 5 bzw. 6 Stunden Verläufen zu bestimmen, um die Ergebnisse der einzelnen Versuche untereinander, aber auch mit anderen Arbeiten besser vergleichen zu können.

Die Anleitung für die Regressionsrechnung wurde einem Lehrbuch für Biomathematik und Statistik entnommen (52). Um überhaupt von Regressionen sprechen zu können ist es nötig, zwei Größen zu betrachten, die voneinander abhängen. In unserem Fall ist dies die Zeit, in Stunden angegeben, und die Elimination in μl der verwendeten Lösung pro cm^2 Hautfläche. Da wir nach einer gewissen Verzögerungszeit bei unseren Versuchen einen linearen Zusammenhang feststellen konnten, handelt es sich hier um eine lineare Regression. Die zweidimensionale Darstellung wurde so gewählt, daß die Zeit auf der x-Achse in Stunden und auf der y-Achse die Elimination in μl der Ausgangslösung aufgetragen wurden.

Die allgemeine Geradengleichung lautet:

$$y = a + b \cdot x$$

wobei b die Steigung der Geraden ist und a der Achsenabschnitt der y-Achse. In unserem Fall entspricht b der Standardhautpermeationsrate (SHPR), auf die ich später noch eingehen werde. Setzt man an die Geradengleichung für $y = 0$ bei bekanntem a und b, so erhält man die Verzögerungszeit (renale "lag-time") in Stunden. Zur Berechnung der Regressionsgeraden von y nach x werden folgende Bezeichnungen verwendet:

$$y = y_A + \frac{S_{xy}}{S_x^2} \cdot (x - \bar{x}_A)$$

mit $\bar{y}_A$ = Mittelwert aller y-Werte
 $\bar{x}_A$ = Mittelwert aller x-Werte
 N = Gesamtzahl aller Wertepaare

$$b_{y/x} = \frac{S_{xy}}{S_x^2} \quad (\text{Steigung der Regressionsgeraden})$$

$$\text{mit } S_{xy} = \frac{1}{N-1} \cdot \sum_{i=1}^N (x_i - \bar{x}_A) \cdot (y_i - \bar{y}_A)$$

$$S_x^2 = \frac{1}{N-1} \cdot \sum_{i=1}^N (x_i - \bar{x}_A)^2$$

Achsenabschnitt a wird wie folgt berechnet:

$$a = \bar{y}_A - \frac{S_{xy}}{S_x^2} \cdot \bar{x}_A$$

4.3 DARSTELLUNG DER MESSGRÖSSEN HPR UND SHPR

Da in den bisherigen Arbeiten sehr verschiedene Methoden (Differenzmessungen in der aufgetr. Lösung, Plasmakonzentration, subjektive Angaben von Patienten, Urinspiegel) zur Bestimmung der Hautpermeation herangezogen wurde und diese wieder untereinander quantitativ nicht vergleichbar sind, wurden in dieser Arbeit die von Pratzel 1985 (49) vorgeschlagenen quantitativen Meßgrößen für die Hautpermeation verwendet. Das Fick'sche Diffusionsgesetz gilt nur für homogene Membranen. Die Hornschicht ist nicht homogen, weshalb von Pratzel (49) die Begriffe Reale Hautpermeationsrate HPR und die für meine Arbeit wichtige Größe-Standard-Hautpermeationsrate SHPR eingeführt wurden. Die HPR ist der aus einer Lösung, Salbe, Creme oder Gel durch die Epidermis hindurchtretende Massenfluß oder Flux eines Stoffes auf die Flächeneinheit der Hautoberfläche bezogen. Die HPR ist der nach einer Verzögerungszeit einsetzende konstante und maximale Massenfluß innerhalb des Gradienten c_1 gegen c_2 , wobei c_1 die Konzentration auf der Haut und c_2 die Konzentration im Plasma ist. Die HPR ist für die Dauer des konstanten und maximalen Massenflusses definiert. Für die HPR sind folgende Parameter zusätzlich anzugeben:

- der Einwirkmodus
- die Hornschichtdicke
- der Hautbereich
- die Konzentration oder das Massenverhältnis des Stoffes in der Lösung, Salbe, Creme oder dem Gel.

Die Einheit der HPR ist nach dem SI-System $\text{g}/\text{m}^2\text{h}$, wobei der betrachtete Stoff in g und die Hautoberfläche in m^2 angegeben wird.

Die SHPR ist folgendermaßen definiert:

$$\text{SHPR} = \frac{\text{HPR}}{C}$$

soweit zwischen HPR und der Konzentration eine direkte Proportionalität besteht. Die SHPR dient als vergleichbare Meßgröße zur Beschreibung der stoffspezifischen Permeationseigenschaften. Die Einheit der SHPR ist nach dem SI-System $\text{g} \times \text{m}^{-2} \times \text{h}^{-1}$ für Lösungen. Die SHPR läßt sich dem linearen Bereich der Zeitfunktion der kumulierten renal eliminierten Masse $M_u(t)$ entnehmen:

$$\text{SHPR} = \frac{M_u(t)}{dt \cdot C \cdot A \cdot R}$$

wenn für A die Hautfläche, für R der Eliminationsratenanteil, für C die Stoffkonzentration eingesetzt wird.

4.4 PHARMAKOKINETISCHE BETRACHTUNG

Zur richtigen Dosierung eines Pharmakons ist es unerlässlich, sich mit dessen Invasion und Elimination auseinanderzusetzen. Der einfachste Fall einer Konzentrationsänderung eines Stoffes im Plasma stellt eine Kinetik nullter Ordnung dar, wobei pro Zeiteinheit jeweils dieselbe Menge eines Pharmakons resorbiert bzw. eliminiert wird. Bei graphischer Darstellung ergibt sich eine Gerade, ausgedrückt durch folgende mathematische Beziehung:

Invasion

$$y = k_1 \cdot t$$

Elimination

$$y = y_0 - k_2 t$$

y = Konzentration zur Zeit t im Plasma

k_1 = Invasionskonstante

k_2 = Eliminationskonstante

y_0 = Ausgangskonzentration

Dieser Kurvenverlauf kommt reaktiv selten vor (bei der Invasion, etwa bei einer Infusion mit konstanter Geschwindigkeit).

Weit häufiger verläuft Invasion und Elimination nach einer Kinetik erster Ordnung, wobei ein Pharmakon entsprechend seiner jeweiligen Konzentration resorbiert bzw. eliminiert wird. Mathematisch ausgedrückt ergibt sich eine e-Funktion:

Invasion

$$y = a (1 - e^{-k_1 t})$$

Elimination

$$y = y_0 - e^{-k_2 t}$$

a = ins Plasma eingebrachte Dosis eines Pharmakons

Obwohl Invasion und Elimination höchst komplexe Vorgänge darstellen, bedingt durch verschiedene Verteilungsmöglichkeiten im Körper und Eliminationswege wie enzymatischer Abbau, glomerulärer Filtration, tubulärer Sekretion bzw. Resorption können sie in den meisten Fällen mit einer Kinetik 1.Ordnung (offenes Ein-Kompartiment-Modell) recht gut beschrieben werden. Bei Betrachtung von Plasmaspiegeln kann somit die Bateman-Funktion angewandt werden.

$$PS(t) = a(t) \cdot DP \cdot \frac{k_1}{k_1 - k_2} \cdot (e^{-k_2 t} - e^{-k_1 t})$$

- $PS(t)$ = Plasmaspiegel zum Zeitpunkt t
 DP = Depositionszahl (in der Hornschicht absorbierte Menge eines Pharmakons bezogen auf die Flächeneinheit und Konzentration des Präparats)
 $a(t)$ = der resorbierte Anteil des HS - Depots

Das Produkt $DP \cdot a(t)$ stellt die ins Plasma eingebrachte Dosis dar.

Es werden nun einige Begriffe aufgeführt, die sich zur Darstellung des Permeationsvorganges als günstig erwiesen haben.

SEP (t) Standard - Elimination nach Permeation ($\frac{mg}{cm^2}$)

SERP Standard Eliminationsrate nach Permeation ($\frac{mg}{cm^2 \cdot h}$)

SHPR und SHP wurden bereits im vorigen Kapitel erläutert. Die Berechnung der SHP ist wesentlich zu vereinfachen, wenn die Invasion oder die Elimination den für die Plasmakonzentration entscheidenden Vorgang darstellt.

Ist die Evasion wesentlich langsamer ($k_1 \gg k_2$), ergibt sich:

$$SERP = a(t) \cdot DP \cdot k_2$$

$$ER = k_2$$

$$SHP = a(t) \cdot DP$$

$$SHP = \frac{SERP}{ER}$$

Wobei bei dieser formelmäßigen Darstellung ER als relativer Anteil der injizierten Dosis betrachtet wird und der Evisionskonstanten entspricht. Für den Fall, daß die Invasion konzentrationsbestimmend ist ($k_1 \ll k_2$), ergibt sich:

$$\text{SERP} = a(t) \cdot \text{DP} \cdot k_1$$

$$\text{SHPR} = \text{SERP}$$

Bei den Hautpermeationsversuchen mit Salicylsäure und Acetylsalicylsäure ergab sich in dem Zeitintervall zwischen 1 und 5 Stunden, also der Applikationsdauer, eine Kinetik nullter Ordnung.

Die Halbwertszeit (HWZ) der Salicylsäure nach intravenöser Injektion beträgt für das Schwein 1.3 Stunden. Die Ausscheidung ist relativ schnell gegenüber der Permeation, wodurch die Plasmaspiegel kaum nennenswert ansteigen. Die Elimination ist hierbei konzentrationsbestimmend und somit entspricht die Eliminationsrate (SERP) der Permeationsrate (SHPR).

4.5 VERSUCHSERGEBNISSE BEI VERWENDUNG MIT SALICYLSÄURE

Bei Anwendung der Iontophorese wurde bei Stromstärken von 0.1 mA unter Zugrundelegung des Mittelwertes der SERP aus jeweils zwei Versuchen ein Faktor von etwa 100 im Vergleich zum Kontrollexperiment ohne Strom festgestellt. Um die gleichen Versuchsbedingungen zu haben, wurde Kontrolle und Iontophorese an jeweils demselben Schwein an der vorderen und hinteren Rückenpartie in zeitlichen Abständen von etwa 5 Tagen durchgeführt.

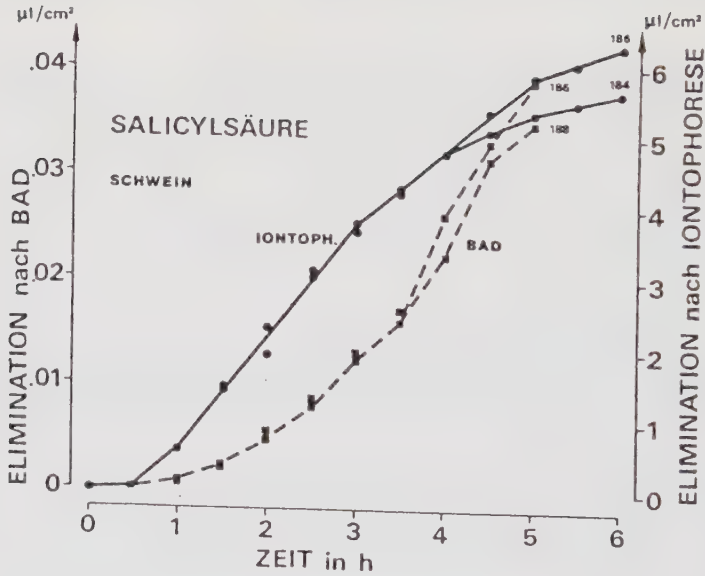


Abbildung 1: Darstellung der kumulativen renalen Eliminationsraten;
Gleichstrom ($0.1 \text{ mA}/\text{cm}^2$): V 184 und 186
Bad: V 185 und 188

Bei Applikation der halben Stromstärke (0.05 mA/cm^2) und der doppelten Stromstärke (0.2 mA/cm^2) konnte keine direkte Proportionalität zwischen Strom und Hautpermeation festgestellt werden (Tabelle 8), wie es Ipser 1963 (30) in seiner Arbeit forderte: "Praktisch von Wichtigkeit ist, daß die Menge des eingeführten Stoffes in den Versuchen direkt proportional der angewendeten Stromdosis war. "So lag die SERP für 0.2 mA mit 1.23 im Vergleich zu 1.12 bei 0.1 mA/cm^2 nicht signifikant höher.

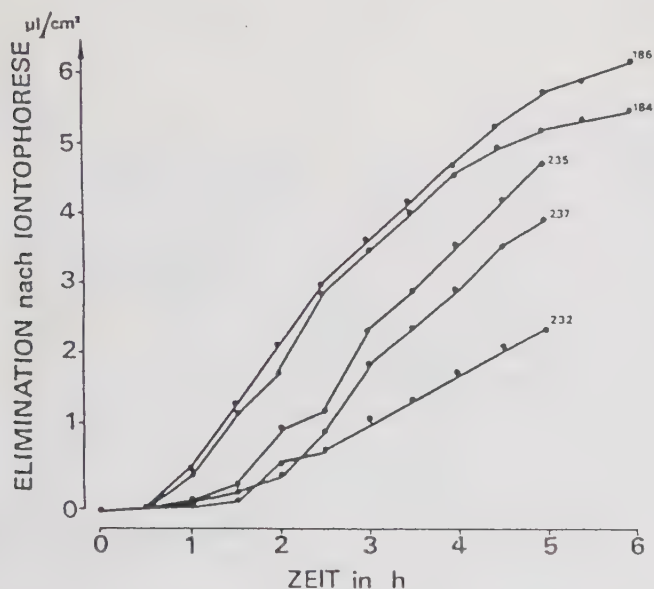


Abbildung 2: Darstellung der kumulativen renalen Eliminationsraten;
Gleichstrom (0.1 mA/cm^2): V 184, 186, 232 und 235
Gleichstrom (2 mA/cm^2): V 237

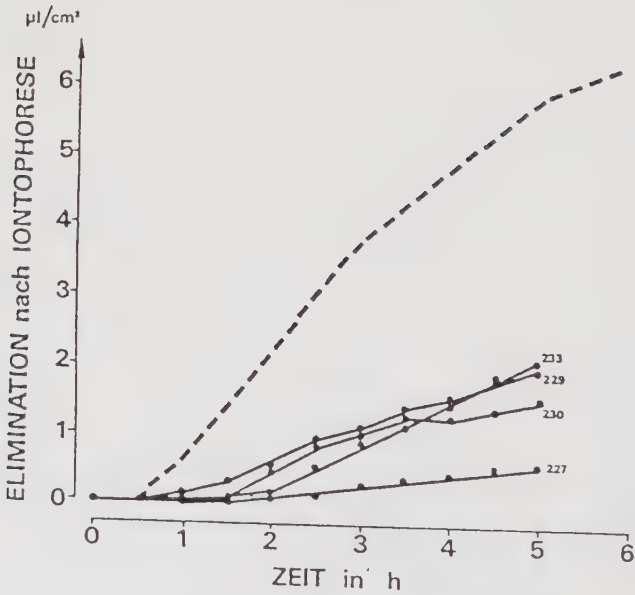


Abbildung 5: Darstellung der kumulativen renalen Eliminationsraten;
Gleichstrom ($0.05 \text{ mA}/\text{cm}^2$): V 227, 229 und 230
Gleichstrom ($0.05 \text{ mA}/\text{cm}^2$): V 233

Bei der Anwendung von Ionenpulsströmen ist zu bemerken, daß sich mit einer Gleichstrombasis von 0.05 mA/cm^2 und 0.05 mA/cm^2 Impulsstrom eine um etwa 40 % im Vergleich zu 0.1 mA/cm^2 Gleichstrom, verminderte SERP ergab. Bei alleiniger Anwendung von Impulsstrom mit 0.05 mA/cm^2 wurde ein Stofftransport festgestellt, der die entsprechende Gleichstromiontophorese um 60 % übertraf.

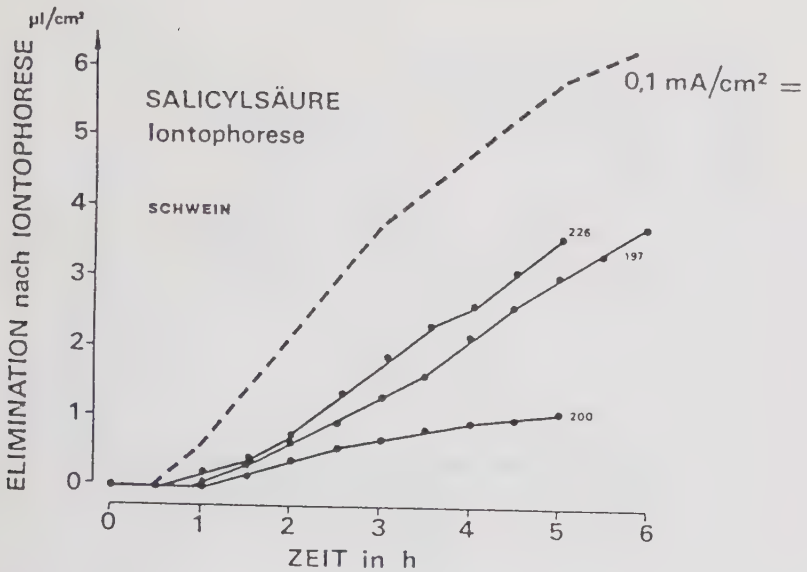


Abbildung 3: Darstellung der kumulativen renalen Eliminationsraten; Gleichstrom (0.05 mA/cm^2) kombiniert mit pulsierendem Gleichstrom (0.05 mA/cm^2): V 197, 200, 226

Bei Zusatz von NaCl und Gleichstromanwendung von 0.1 mA/cm^2 verringert sich die Salicylsäurepermeation um ca. 90 %. Das molare Verhältnis von NaCl zu Salicylsäure betrug 1:100.

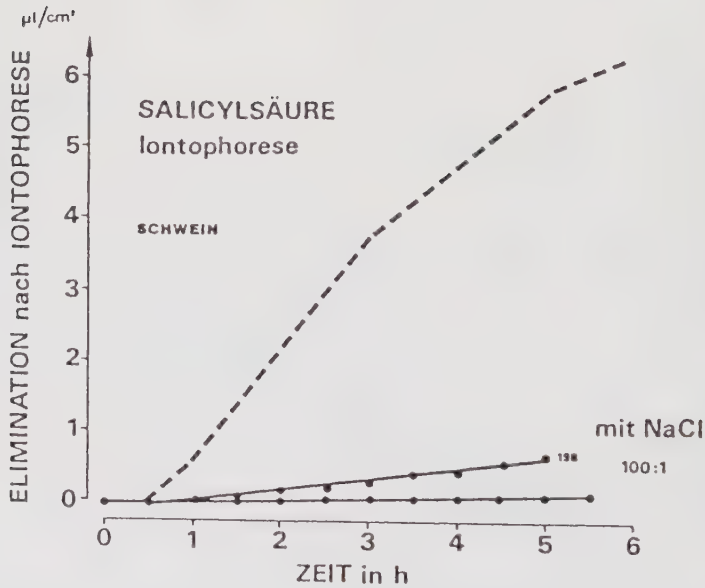


Abbildung 4: Darstellung der kumulativen renalen Eliminationsraten bei Zusatz von NaCl; Gleichstrom (0.1 mA/cm^2) vergleichend Strom V 198

Durch vorherige Hyperämisierung ist kein deutlicher Unterschied des Stofftransportes bei Stromanwendung erkennbar, jedoch eine Vermehrung um einen Faktor 6 ohne Galvanisierung.

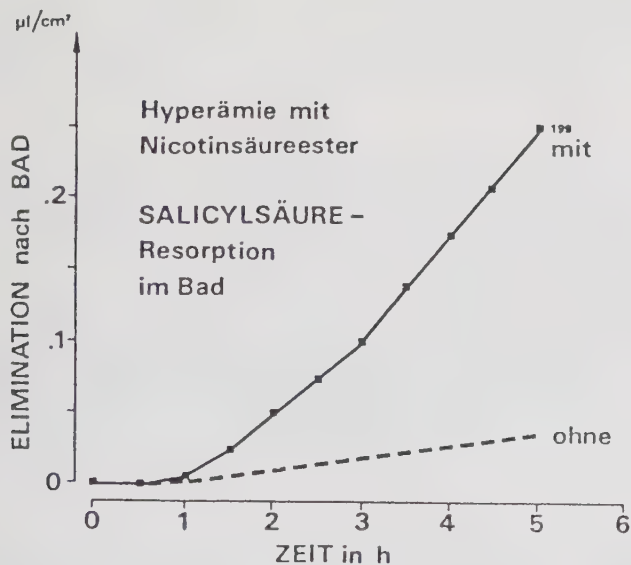


Abbildung 6: Darstellung der kumulativen renalen Eliminationsraten;
Bad mit vorheriger Hyperämie: V 199;
vergleichend Bad V 188

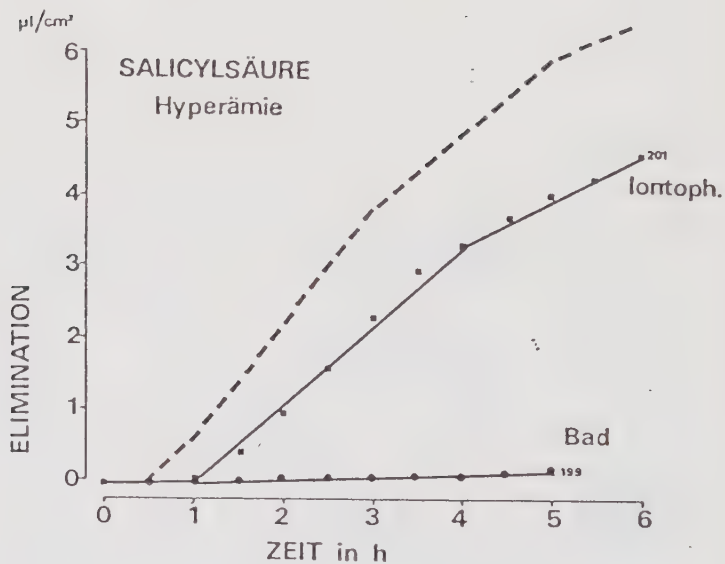


Abbildung 7: Darstellung der kumulativen renalen Eliminationsraten;
Gleichstrom ($0.1 \text{ mA}/\text{cm}^2$) und vorheriger Hyperämie: V 201 vergleichend Bad V 199 und Strom V 186

Beim Versuch, die Salicylsäure über die Anode einzubringen, konnte im Urin keine Stoffausscheidung, also auch keine Permeation nachgewiesen werden.

Bei der Messung der Salicylsäureausscheidung nach den Versuchen in einem Zeitraum von 3 - 4 Tagen ergaben sich für die Versuche mit Strom zwar höhere Werte als ohne, aber der Unterschied war bei weitem nicht so groß wie während der Anwendung (Faktor 3 - 10 je nach Stromart). Besonders hohe Ausscheidungsraten aus dem Depot in der Hornschicht wurden mit pulsierendem Gleichstrom mit Basis erreicht. Außerdem scheint mir bemerkenswert, daß bei den Badeversuchen die kumulativen Eliminationswerte über 3 - 4 Tage mit dem deponierten Salicylsäureanteil die 5 - 6 Stunden-Werte bei aufliegendem Salicylsäure-Reservoir unter Okklusion übersteigen.

Allgemein ist festzustellen, daß die 24 - 27 Stunden (von Beginn des Versuches gerechnet) Werte etwa 40 - 60 % der Gesamtausscheidung betragen. Hier wurde nur die kumulative Elimination aufgeführt, da die Berechnung der SERP durch die zu großen Fehlermöglichkeiten (Verunreinigung des Urins, quantitative Verluste im Stoffwechselkäfig, zeitliche Schwankungen bei Sammlung des Urins und dem hieraus resultierenden gekrümmten Kurvenverlauf nicht sinnvoll erscheint. Deswegen sind in Tabelle 6 die SHP-Werte aufgeführt.

Tabelle 6: KUMULATIVE ELIMINATIONS RATEN NACH VERSUCHSENDE
(Salicylsäure (mg/cm²))

	185	188	184=	186=	197*=*	200 **=
6	.04	.03	5,15	6,32	3,75	1,1
24	.09	.067	5,87	6,68	4,56	1,43
32	.095	.099	5,95	6,73	4,62	1,61
48	.097	.116	6,01	6,75	4,63	1,73
60	.098	.126	6,02	6,76	4,64	1,81
72	.099	.138	6,03	6,77	4,64	1,81
94	.102	.159	6,05	6,78		
Ges. Nach- resorp.	.06	.12	.40	.46	.88	.70

= 0,1mA/cm² Gleichstrom

=} 0,05mA/cm² Gleichstrom

0,05mA/cm² pulsierender Gleichstrom

4.6 ERGEBNISSE MIT ACETYLSALICYLSÄURE

Bei der Anwendung von 0.1 mA/cm² Gleichstrom konnte hier bedeutend weniger eingebracht werden als bei den Versuchen mit Salicylsäure (Tabelle 5). Die SERP beträgt nur etwa 40 % der SERP von Salicylsäure. Hingegen ist die Permeation beim Bad höher als die der Salicylsäure (4fach größere SERP). Bei Acetylsalicylsäure ist also nach unseren Messungen eine 10-fache Steigerung des Stofftransportes durch Stromanwendung zu erreichen. Kurz zu erwähnen ist noch Versuch 196, dessen Werte mit denen der Salicylsäureversuche recht gut übereinstimmen. Nach Anfrage beim Pharma-Forschungszentrum der Bayer AG über die Stabilität der Acetylsalicylsäure in wäßriger Lösung wurde mitgeteilt, daß in einer Woche bereits ein merklicher Abbau von Acetylsalicylsäure zu Salicylsäure und Essigsäure erfolgt.

Salicylsäure hingegen ist sehr stabil. Da der Versuch 196 etwa 2 - 3 Wochen später stattfand, ist wohl damit zu rechnen, daß sich in der aufgetragenen Lösung zum Großteil Salicylsäure befand.

Tabelle 7: Acetylsalicylsäure (mg/cm²)

Strom 0,1 = mA/cm ²		Bad	
	192	193	191
30	0.007	0.0005	.002
60	.073	.016	.003
90	.0243	.16	.0069
120	.47	0.40	.017
150	.69	.69	.045
180	.98	.97	.067
210	1,20	1,24	.089
240	1,38	1,49	.116
270	1,52	1,85	.135
300	1,68	2,07	.154
330	1,87	2,27	.175
360	2,0	2,35	.194
SERP	.41	.55	.044
Verzögerung	45	74,8	88,9
SHP	.77	1,03	.083

Bei der kumulativen Elimination in den Urinfraktionen von 3 - 4 Tagen nach dem Versuch ergaben sich für Iontophorese und Bad in etwa die gleichen Werte. Die Werte sind in Tabelle 8 aufgeführt.

Tabelle 8: Acetylsalicylsäure (mg/cm²)

	191	192 =
6	.19	2,0
24	.38	2,38
32	.45	2,41
48	.53	2,42
60	.56	2,42
72	.59	2,43
Ges. Nach- resorpt.	.4	.43

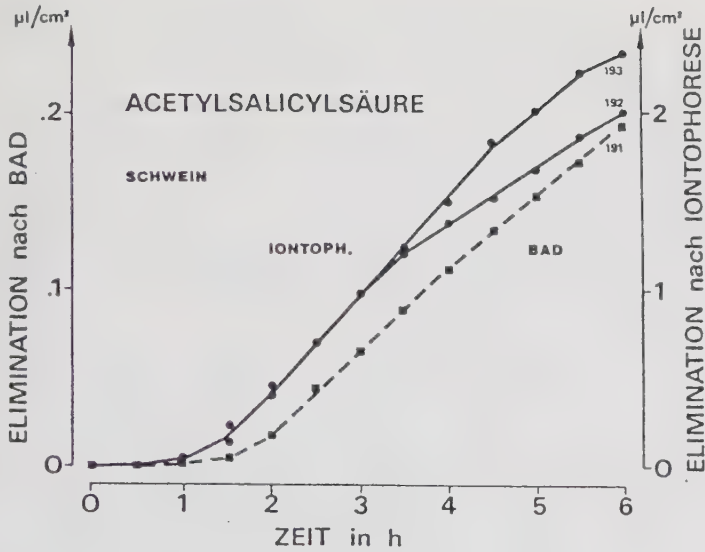


Abbildung 8: Darstellung der kumulativen renalen Eliminationsraten für Acetylsalicylsäure; Gleichstrom ($0.1 \text{ mA}/\text{cm}^2$): V 192 und 193
Bad: V 191

4.7 ERGEBNISSE BEI VERWENDUNG VON INDOMETACIN

Bei der Berechnung des Mittelwertes aller Versuche ergibt sich etwa die 3fache Plasmakonzentration an Indometacin durch die Anwendung von Strom. [Bei Betrachtung der Plasmaspiegel (Tabelle 9) ist vor allem bei den Iontophoreseversuchen eine recht große Streuung festzustellen.]

Außerdem fielen die Ergebnisse an den einzelnen Versuchstieren recht unterschiedlich aus, was bei den Versuchen mit Salicylsäure und Acetylsalicylsäure nicht der Fall war. So ist bei einem Schwein (V 220 und V 224) eine große Differenz der Plasmaspiegel bei Bad und Iontophorese, bei den anderen Tieren jedoch keine signifikante Konzentrationszunahme durch Strom zu verzeichnen. Dies läßt sich durch die unterschiedliche Hornschichtdicke der Versuchstiere (14 kg - 28 kg) und unterschiedliche Ab- bzw. Umbauraten des Indometacins in der Leber, je nach Versuchstier, erklären.

Tabelle 9: Indometacin Blutspiegel (ng/ml Plasma)

Versuchs-	Strom (mA/cm ²)	Stunden nach Applikation				
		1	2	3	4	5
211	0	28	60	40	36	22
214	0,1	12	42	94	72	(580)
212	0	36	36	16	18	32
213	0,1	12	30	14	18	34
220	0	8	6	12	12	14
224	0,1	104	110	134	76	76

Mittelwerte Iontophorese	61,28	Kontrolle	23,87
n	: 14	n	: 15
Standardabweichung	: 39,18		: 14,85

Die kumulativen, renalen Eliminationsraten des Indometacins sind in Tabelle 10 aufgetragen und in den Abbildungen 9 und 10 dargestellt. Auf eine Berechnung der SERP wurde hier verzichtet, da die renal eliminierte Menge nur etwa 25 % - 35 % der resorbierten Menge entspricht. Durch die Gleichstromanwendung kann bei Betrachtung der Eliminationsraten eine Permeationssteigerung um den Faktor 10 erreicht werden.

Tabelle 10: Indometacin ($\mu\text{g}/\text{cm}^2$)

	Strom 0,1 mA/cm ²			Bad		
	212	214	224	213	211	220
30	0,2	0,3	0,2	0,07	0,05	0
60	1,2	0,7	0,4	0,12	0,13	0,01
90	3,7	2,1	1,6	0,15	0,2	0,01
120	5,5	3,8	2,8	0,21	0,27	0,12
150	9,1	4,6	4,4	0,3	0,37	0,22
180	12,4	6,6	6,8	0,45	0,51	0,64
210	15,5	9,0	8,9	0,62	0,66	0,82
240	18,6	12,6	10,3	1,28	1,07	1,09
270	20,6	15,5	11,4	1,76	1,41	1,15
300	23,1	17,3	13,9	2,6	1,95	1,22

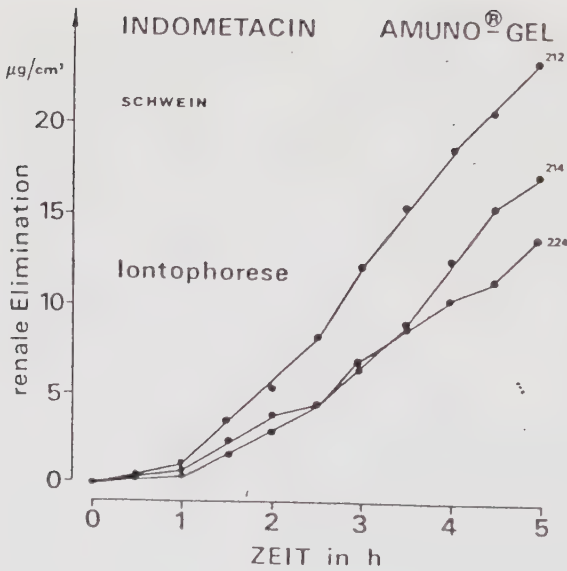


Abbildung 9: Darstellung der kumulativen renalen Eliminationsraten für Indometacin;
Gleichstrom ($0.1 \text{ mA}/\text{cm}^2$): V 212 und 214 und 224

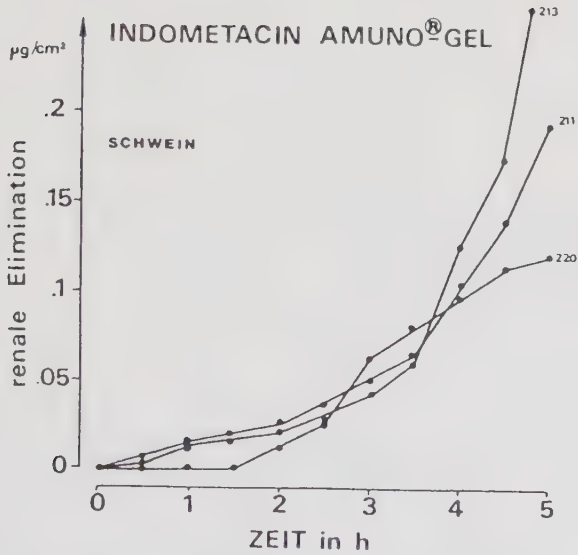


Abbildung 10: Darstellung der kumulativen renalen Eliminationsraten für Indometacin;
Bad: V 211, 213 und 220

SERP aller Versuche

Tabelle 11: Salicylsäure Gleichstrom

mA / cm ²				Mittelwert mg / cm ² h
0	.012	.009	.005	.01
.05	.22	.5	.37	.37
.10	1,23	1,28	.7 1,25	1,12
.20	1,23			1,23

Impulsstrom

.05	mit Basis	.79	.41	.92	.70
.05	ohne Basis	.59			.59

mit NaCl

.1	.14	
----	-----	--

Hyperämie

0		.068		.07
.1		1,19		1,19

Tabelle 12: Acetylsalicylsäure

0	.044			.04
.1	.41	.55		.48

Tabelle 13: Indometacin Blutspiegel

0	23,07
.1	61,3

5 DISKUSSION

5.1 ELEKTROPHYSIKALISCHE GRUNDLAGEN DER IONTOPHORESE

Iontophorese wird von Edel (12) folgendermaßen beschrieben: "Die Iontophorese stellt eine Sonderform der Galvanisation dar. Sie wird definiert als eine Anwendung von Gleichstrom zum Transport ionisierbarer Medikamente durch die Haut oder Schleimhaut in den Körper". Ionen wandern also entsprechend ihrer Ladung im elektrischen Feld. Um nun auch eine quantitative Aussage über den strominduzierten Materietransport treffen zu können, sei hier auf das Faraday'sche Gesetz verwiesen, wonach von einer Elektrizitätsmenge von 96 500 Coulomb (Faraday'sche Konstante) ein Mol einer einwertigen Substanz transportiert wird. Formelmäßig lautet dies nun folgendermaßen:

$$\text{Transportierte Menge (g)} = \frac{\text{Stromstärke (Amp)} \times \text{Zeit (sek)} \times \text{Äquivalent (g)}}{96\,500}$$

wobei man unter Äquivalent den Quotient aus Molekulargewicht und Wertigkeit versteht; von einem zweiwertigen Ion wird also nur die Hälfte an Stoffmenge mit Gleichstrom transportiert. Mit dem Faraday'schen Gesetz allerdings ist nur eine Abschätzung des Bruttotransportes möglich, da bei der Iontophorese nicht nur die therapeutisch erwünschten Ionen im Stromfeld wandern, sondern auch andere, sogenannte parasitäre Ionen. In wässrigen Lösungen kommt es hauptsächlich zu einem Transport von H^+ -Ionen und OH^- -Ionen, da diese gegenüber anderen Kationen und Anionen eine mehrfach erhöhte Ionenbeweglichkeit aufweisen. Die Beweglichkeit bestimmter organischer Verbindungen (Pharmaka) ist zum Teil noch nicht untersucht, zum anderen schwierig zu bestimmen, da während der Galvanisation sowohl Begleitonen aus der Hornschicht mitbewegt werden, als auch an den Elektroden durch pH-Wert-Veränderungen laufend

neue Ionenzusammensetzungen entstehen. Somit ist die Dosierbarkeit dieser Therapieform schwierig, weswegen die Iontophorese häufig als Therapeutikum abgelehnt wird. Der gerichtete Transport geladener Teilchen, was die therapeutische Anwendung der Iontophorese darstellt, nämlich die Einbringung bestimmter Stoffe percutan in den Körper, ist nur mit Gleichstrom oder allenfalls Impulsstrom möglich. Mit Wechselstrom kann wegen der rhythmischen Stromrichtungsänderung keine Ionenwanderung bewerkstelligt werden.

5.1.1 MODELLVORSTELLUNGEN DER PERCUTANEN STOFFEINBRINGUNG MITTELS GALVANISATION

5.1.1.1 ELEKTROOSMOSE

Der Transport von Wasser nach Anlegen von Gleichstrom von der Anode zur Kathode kann an einer Porzellanmembrane studiert werden. In den negativ geladenen Poren der Membrane (SiO_3^{2-}) kommt es zu einer Ausrichtung der Wasserdipole und nachfolgendem Transport zur Kathode. Dieser wird als Elektroosmose bezeichnet.

Von Rein (53) wurde 1924 der Begriff Elektroendosmose, also der Transport von Lösungen, meist wässriger Natur, im elektrischen Feld, der von der Anode zur Kathode verläuft, eingeführt. Er verwendet ihn anstelle von Kataphorese, eines in der damaligen Literatur häufig verwandten Begriffes, für eine Kombination aus Elektroosmose und Iontophorese, wobei er mit in vitro-Versuchen zu beweisen suchte, daß der strominduzierte Stofftransport eine reine Elektroendosmose sei. Begründet wurden seine Überlegungen durch die Beobachtung, daß mit geringer konzentrierten Kokainlösungen eine bessere Lokalanästhesie bei kataphoretischer Anwendung erreicht werden konnte als mit höher konzentrierten. Bei seinen Modellversuchen an menschlicher Epidermis konnte er tatsächlich eine Flüssigkeitsverschiebung nach Anlegen des Stromes beobachten.

Es ist fraglich, ob dies nun allein der Elektroosmose zuzuschreiben ist, da ein Nachweis geringer Mengen eingebrachter Stoffe damals technisch schwer möglich war, was eine Wasserverschiebung in Folge einer Ionenwanderung ebenfalls erklären würde. So konnte Rein bei Permeationsversuchen mit Jod dieses niemals nachweisen. Bei Arbeiten mit radioaktivem Jod 131 konnte Scholz hingegen 1960 (57) die Permeation und Depotbildung eindeutig belegen.

Außerdem war die Versuchszeit mit 20 Minuten zu kurz gewählt, um hiermit den Transport der Elektroosmose zuzuschreiben. So stellte Ipsen (30) 1963 bei Überprüfung der Versuche Reins zwar eine Elektroosmose fest, aber nur dann, wenn das Hautpräparat vorher mit einer entsprechenden Ionenart gesättigt worden war, was nach seinen Untersuchungen eine 5 - 10stündige Iontophorese erfordern würde. Unregelmäßige Flüssigkeitsverschiebungen in der Anfangsphase der Versuche, was den 20minütigen Experimenten Reins entspräche, werden allerdings auch von Ipsen beschrieben. Da die Sättigung mit einer einzigen Ionenart an lebender Haut in situ nicht erreichbar ist, sieht Ipsen in der Elektroosmose keine praktische Verwendung für die Einbringung von Pharmaka.

Allgemein ist zu der Arbeit Reins zu sagen, daß er seine Ergebnisse nur beschreibt und nicht genügend theoretische Grundlagen oder Überlegungen hierzu liefert. Zu erwähnen ist hier noch die Arbeit von Jantsch und Trnavsky (32), die neben dem alleinigen Transport von Ionen auch die Einbringung in Wasser gelöster, aber nicht dissoziierter und geladener Stoffe im Sinne Reins Theorie der Elektroosmose für möglich halten. Des weiteren wird in dieser Arbeit auf spezielle therapeutische Anwendung der Iontophorese eingegangen.

5.1.1.2 ELEKTROPHORESE

Unter Elektrophorese versteht man allgemein die Wanderung von geladenen Teilchen im elektrischen Feld. Die Transportgeschwindigkeit ist abhängig von Teilchengröße und Ladung, wobei

diese wiederum vom pH-Wert bestimmt wird. Dies wird in der medizinischen Diagnostik genutzt. Als Beispiel sei hier die Auftrennung von Proteinen bei der Serumelektrophorese genannt.

Früher wurde der Begriff Elektrophorese oder auch nur Katakinese für den Transport großer, nicht dissoziierter Teilchen im Gegensatz zur Iontophorese verwendet.

5.1.1.3 IONTOHYDROKINESE

Zur Iontohydrokinese wurden von Gangarosa (18), der auch hier diesen Begriff prägte, interessante Versuche an Mäusen durchgeführt. So konnte er Nicht-Elektrolyte nach Zusatz von Ionen (Zusatz anorganischer Salze wie NaCl) percutan einbringen. Die theoretische Grundlage für diesen Transport sieht der Autor in einer Wanderung von hydratisierten Ionen im elektrischen Feld. Mit der Wasserverschiebung werden auch andere gelöste Teilchen mitbewegt. Die Abhängigkeit des Nichteletrolyt-Transportes von der Verwendung bestimmter Ionen demonstrierte Gangarosa an Natrium- und Kaliumionen. So wird dem kleineren Natriumion wegen seiner größeren Hydrationshülle mehr Wasser und somit auch gelöste, ungeladene Teilchen transportiert, wobei Gangarosa mit 9- β -D-Arabinofluranosyl-Adenin und Thymidin arbeitete.

5.1.2 WIRKUNG DES ELEKTRISCHEN STROMS AUF DAS GEWEBE

Es ist schwierig abzuschätzen, inwieweit therapeutische Erfolge der Iontophorese nun tatsächlich der Einbringung bestimmter Pharmaka zuzuschreiben sind, da auch die Galvanisation alleine als Therapeutikum seit langem bekannt ist und auch angewandt wird. Deswegen möchte ich kurz auf die Vorgänge im Gewebe beim Anlegen eines Stromes eingehen. Bei der Galvanisation kommt es im Gewebe zu Ionenverschiebungen und somit auch zu einer Veränderung elektrischer Membranpotentiale der Zellen.

So kann unter der Kathode eine erregbarkeitssteigernde Wirkung festgestellt werden, was wegen einer Senkung der Erregbarkeitsschwelle am motorischen Nerven zur einleitenden Therapie bei schlaffen Lähmungen ausgenutzt werden kann. Unter der Anode hingegen ist ein beruhigender Effekt des Stromes festzustellen, was sich in einer schmerzlindernden Wirkung äußert. Hieraus ergibt sich ein weites Feld an Erkrankungen, wie Neuralgien, Myalgien, Muskelverspannung etc., für die therapeutische Anwendung. Eine weitere sehr wichtige Wirkung des galvanischen Stromes ist die Erzeugung einer reaktiven Hyperämie durch eine Reizung der vasomotorisch wirksamen vegetativen Nervenfasern.

Die von Patienten häufig beschriebene Wärmeentwicklung bei der Galvanisation ist wohl in erster Linie einer unspezifischen Reizung der Thermorezeptoren und der Hyperämie zuzuschreiben. So wird bei einer Stromstärke von 50 mA und einem Körperwiderstand von 3 K Ω etwa 7.5 Watt an elektrischer Leistung abgegeben (31). Eine Kombination der therapeutisch günstigen Effekte der Galvanisation mit percutaner Einbringung spezieller Pharmaka, mittels Iontophorese, erscheint für die praktische therapeutische Anwendung günstig, was bereits in der Einleitung an einigen Beispielen erläutert wurde.

5.2 BETRACHTUNGEN ZUR HAUT UND RESORPTION

5.2.1 ANATOMISCHER AUFBAU DER HAUT

Zum Verständnis der percutanen Einbringung von Medikamenten erscheint es mir sinnvoll, kurz den Aufbau und die Funktion der menschlichen Haut zu schildern. Sie setzt sich aus Epidermis, Corium und Subcutis zusammen.

5.2.1.1 EPIDERMIS

Die Dicke beträgt je nach Lokalisation etwa 100 μ m, bei 5 - 12 Zellagen. Sie wird in fünf Schichten unterteilt.

Die unterste einzellige Schicht wird als stratum basale bezeichnet. Diese Zellen haften auf der Basalmembran, die mit dem Corium unter Durchflechtung mit Fibrillen verbunden ist. Etwa 90 % der Mitosen finden im stratum basale statt. Die restlichen 10 % im stratum spinosum, welches die zweite Schicht darstellt und gemeinsam mit dem stratum basale auch als rete malpighii bezeichnet wird. Die dritte Zellschicht stellt das stratum granulare dar, welches sich durch etwas abgeflachte, spindelförmige Zellen, deren Zytoplasma mit lichtbrechenden Granula durchsetzt ist, auszeichnet. Außerdem findet man hier eine beginnende Zellkerndegeneration. Als vierte Schicht finden wir das stratum lucidum, welches nur an Hand- und Fußflächen nachgewiesen werden konnte.

Die Hautoberfläche bildet das stratum corneum mit der Unterteilung in das oberflächliche stratum disjunctum und das tiefere stratum conjunctum. Je nach Lokalisation erreicht diese Schicht die Dicke von 6 - 32 μm . Die Hornschicht setzt sich zu 40 - 50 % aus Skleroproteinen, dem sogenannten Kerasin, zu ca. 20 % aus Lipiden, aus wasserlöslichen Substanzen, wie Aminosäuren und Elektrolyten und zu 10 % aus Wasser zusammen. Zur Oberfläche hin entsteht durch stetige Verdunstung ein Wassergradient. Die Skleroproteine liegen als parallel orientierte Kettenmoleküle vor. Die Corneozyten, welche in die amorphe Matrix, bestehend aus Lipoiden, Proteinen und Zellüberresten, eingelagert sind, bilden eine columnäre Struktur aus (40). Deshalb stellt das stratum corneum für die percutane Permeation das größte Hindernis dar und wird deshalb in funktioneller Hinsicht als Szakall'sche Barriere bezeichnet.

Stüttgen (64) stellte allerdings die Theorie einer Barriere innerhalb des stratum corneum am Übergang in das stratum granulare auf. Er beschreibt diese Barriere als eine dünne Schicht festhaftender Hornlamellen, die oberflächenwärts mit Wasserstoffionen und zur Tiefe hin mit Hydroxionen beladen ist. Außerdem findet man hier eine Anhäufung freier Aminosäuren.

Der pH-Wert beträgt in den tiefen Anteilen der Hornschicht etwa 4.5, an der Oberfläche etwa 5.5, hingegen in den zellulären Schichten der Epidermis 7.4.

5.2.1.2 CORIUM

Das Corium kann man sich als Gel vorstellen, in welches Fasern (Kollagen, Elastin, Reticulin), Zellen (Fibrozyten, Histiozyten etc.) und Hautanhangsorgane (Blut- und Lymphgefäße, Nerven und Sinnesorgane) eingelagert sind. Man unterteilt das Corium in das oberflächliche stratum papillare, in welchem das oberflächliche Gefäßnetz zur Versorgung der Epidermis liegt, und das stratum reticulare mit seinem tiefen Gefäßnetz an der Grenze zur Subcutis.

Außerdem finden wir im Corium die Schweißdrüse mit ihren Ausführungsgängen, Haarfollikel, die jedoch auch bis in die Subcutis reichen und Talgdrüsen. Diese präformierten, trans-epidermalen "Kanäle" spielen bei der Permeation sicher eine gewisse Rolle, wobei diese aber nicht überbewertet werden sollten, da deren Fläche nur etwa 1/1000 der Gesamthautoberfläche beträgt.

5.2.1.3 SUBCUTIS

Die Subcutis besteht vor allem aus fettspeichernden Zellen und dient der Haut als Gleitlager über der Muskulatur. Je nach Ernährungslage verändert sich deren Stärke. Außerdem wird die Subcutis von Gefäßen durchzogen, die an der Grenze ein Arteriengeflecht bilden (44).

Die Haut des Schweines weist nun doch einige Unterschiede auf. So finden wir hier keine thermisch stimulierbaren Schweißdrüsen, eine größere Anzahl von Haarfollikeln pro Fläche, eine geringere Vaskularisierung der Haut und meist eine dickere Fettschicht, was zu einer Anreicherung lipophiler Substanzen in der Subcutis führen kann. Trotzdem werden seit Jahren

Hautpermeationsversuche mit Schweinen durchgeführt, da die Ergebnisse mit den an Menschen erhobenen Daten für recht verschiedene Substanzen relativ gut übereinstimmen. Dies wird durch Untersuchungen von Drexel und Mitarbeitern für Natrium-, Sulfat-, Iodid- und Sulfidionen bestätigt (8).

5.2.2 PERMEATION UND RESORPTION

Die menschliche Haut hat eine wichtige Funktion als Schutzschicht gegen das Eindringen von Mikroorganismen und körperfremden Stoffen. Andererseits wird aber auch die Verdunstung großer Flüssigkeitsmengen verhindert. Eine wichtige Rolle bei der Temperaturregulation des menschlichen Körpers spielen die in die Haut eingelagerten Schweißdrüsen.

Dem größten Permeationswiderstand stellt das stratum corneum dar. So konnte ein enormer Permeationsanstieg nach Entfernung der gesamten Hornschicht durch die Strippingmethode mit einem Klebeband gezeigt werden. Grundsätzlich sind zwei Wege der Permeation zu unterscheiden. Einmal die transzelluläre Wanderung mittels Pinozytose und die interzelluläre Permeation.

Für das stratum corneum ist nur die Diffusion in den etwa 100 Å weiten Corneozytenzwischenräumen von primärer Bedeutung. Diese Kanäle sind mit einer W/Ö-Emulsion aus Lipiden und wasserlöslichen Verbindungen ausgefüllt. Begrenzt werden sie von den columnär angeordneten Corneozyten, sodaß sowohl vertikale als auch horizontale Zwischenräume entstehen. So kommt es bei einem Diffusionsstrom zu einer vertikalen und horizontalen Ausbreitung der einzubringenden Substanzen bzw. deren Lösungsmittel. Pratzel (48) sieht hierin die Ursache für seine experimentellen Ergebnisse, wonach die Konzentration eines Stoffes in der Hornschicht zur Tiefe hin exponentiell abnimmt und nicht, wie bei homogenen Membranen, linear. Somit ist die Hornschichtdicke ein entscheidender Faktor für die percutane Einbringung eines Therapeutikums.

Ein weiterer wichtiger Punkt zum Verständnis des Penetrationsvorganges ist, daß die interzellulären Zwischenräume keine elektrisch neutralen Kanäle darstellen, sondern da von Außenwänden der Corneozyten gebildet, regelrechte Potentialfelder aufgebaut werden, was zu Absorptions- und Abstoßungsreaktionen der einzubringenden Substanzen führt. Für die Permeationsrate entscheidend ist die Konzentration eines einzubringenden Pharmakons an der Grenzmembran zwischen Hornschicht und stratum granulosum. Diese Lipidmembran ist für Elektrolyte schwer durchdringbar. Andererseits ist für die Diffusion durch die zellulären Schichten der Epidermis Wasserlöslichkeit, also eine polare Struktur, Voraussetzung. Eine Kombination dieser beiden Eigenschaften bildet amphiphile Substanzen, wie etwa Salicylsäure.

Bei dem in der Hornschicht vorherrschenden pH-Wert von 4.5 liegt die Salicylsäure geringgradig ionisiert vor, was eine gute Lipidlöslichkeit bewirkt und damit eine günstige Permeation durch die Hornschicht und eine Lösung in der Lipidgrenzmembran zum stratum granulosum und deren Überwindung zuläßt.

Bei dem in den zellulären Schichten der Epidermis vorherrschenden pH-Wert von 7.4 dissoziiert die Salicylsäure zu fast 100 %, was eine gute Wasserlöslichkeit bewirkt.

Generell permeieren also Substanzen, die sowohl hydrophile als auch lipophile Gruppen aufweisen oder von amphiphilen Charakter sind, gut durch die Haut.

Da das stratum corneum aus dem Material von abgestorbenen Epidermiszellen aufgebaut ist, sind hier keine aktiven, energieverbrauchenden Transportvorgänge möglich. Deshalb stellt die percutane Einbringung von Medikamenten in die Hornschicht einen reinen, passiven Diffusionsvorgang dar, wobei das 1. Fick'sche Gesetz Gültigkeit haben müßte.

$$n = D \cdot dc \frac{q}{l}$$

wobei

- n die Masse des diffundierten Stoffes pro Zeit,
- D die Diffusionskonstante, die stoffspezifisch und stark temperaturabhängig ist,
- dc der Konzentrationsgradient, zwischen den beiden Seiten des zu permeierenden Gewebes,
- q die Anwendungsfläche,
- l die zu diffundierten Strecke darstellt.

Dies wurde von Schulze (59) 1971 in vitro mit Hilfe einer Diffusionskammer untersucht. Als Versuchslösung verwandte er eine 0.15 %ige Salicylsäurelösung. Die hindurchgetretene Substanzmenge wurde durch einen konstanten Wasserfluß in Form eines steady state kontinuierlich entfernt und die Konzentration somit auf 0 gehalten, was den Vorteil bietet, in die Formel statt dc einfach die Konzentration der aufgetragenen Lösung eintragen zu können. Es stellte sich jedoch heraus, daß die Ergebnisse von den berechneten Werten stark abweichen. Dies ist damit zu erklären, daß die Hornschicht keine indifferente homogene Membran darstellt und Wechselwirkungen mit den diffundierenden Stoffen auftreten. Schulze spricht hier von einer selektiven Permeabilität, was an Salicylsäure und Resorcin, zwei etwa gleichgroßen und schweren Molekülen recht deutlich demonstriert werden kann.

Auf die Bedeutung von l, also der Hornschichtdicke, geht Schulze nicht ein. Er verwendet bei allen Versuchen menschliche Epidermis, wobei er von etwa gleichen Hornschichtdicken ausgeht und diese somit bei vergleichenden Untersuchungen keine Rolle spielen.

Desweiteren teilt Schulze die Einbringung von Medikamenten in drei Stufen ein:

- 1 Übertritt von Lösungsmittel in die Hornschicht
- 2 Durchtritt durch das stratum corneum
- 3 Übertritt in das stratum germinativum, also Überwindung der Hornschicht.

Entscheidend für die Menge eines einzubringenden Stoffes ist, wieviel des gelösten Medikamentes überhaupt aus dem Lösungsmittel in die Hornschicht übergeht. Dies wird mit dem Verteilungskoeffizienten, dem Quotienten, nach welchem sich die Substanz zwischen der Hornschicht und dem angrenzenden Lösungsmittel verteilt, ausgedrückt. Folglich lautet die oben dargestellte Formel:

$$n = D \cdot VK \cdot dc \cdot \frac{g}{l}$$

wobei Schulze $D \cdot VK$ als Penetrationskonstante zusammenfaßte, die nach heutigen Vorstellungen als Permeationskonstante zu bezeichnen wäre.

Der Verteilungskoeffizient ist sowohl für den Übertritt eines Pharmakons in das stratum corneum, als auch für dessen Permeation entscheidend.

Schulze zeigte dies durch Vergleich von in Wasser und Dimethylsulfoxid (DMSO) gelöster Salicylsäure. Man sollte durch die Veränderung der Hornschicht und die bekannte permeabilitätssteigernde Eigenschaft des DMSO eine erhöhte Salicylsäurepermeation erwarten. Experimentell trat jedoch das Gegenteil ein. Dies ist durch die gute Löslichkeit der Salicylsäure in DMSO und folglich geringer Absorption der Salicylsäure an das Keratin in der Hornschicht zu erklären. Die permeabilitätssteigernde Wirkung von DMSO ist in diesem Fall von sekundärer Bedeutung.

Entscheidend ist die dem Verteilungskoeffizienten entsprechend eintretende Konzentration der Salicylsäure in der Hornschicht.

Auch Meyer (42) befand das Fick'sche Diffusionsgesetz für die Haut nur für begrenzt gültig. Er unterteilt den Penetrationsvorgang, ähnlich wie Schulze, in Imbibition (Durchtränkung der Hornschicht) und die Penetration (Überwindung des stratum corneum). Weiter geht er jedoch noch auf die Lösungsmittel, die sogenannten Vehikel, als Imbibitionsvermittler ein. So stellte er bei der Verwendung von normalen Salben und Lösungen inkorporierter Lokalanästhetika und inkorporierten Tetracyclinen keine nachweisbaren Mengen im corium fest und somit auch keine nennenswerte Hautpermeation. Erst durch die Zugabe von sogenannten Penetrationsvermittlern, wie Dimethylsulfoxid (DMSO), konnte die Einbringung enorm gesteigert werden. Seiner Folgerung allerdings: "Penetrationsvermittler können somit Pharmaka von der Oberfläche in tiefere Schichten der Haut transportieren", widersprechen heute die meisten Autoren, wie auch Scheuplein (55). Er sieht den Effekt dieser organischen Penetrationsvermittler darin, daß sie eine Veränderung der Hornschicht bewirken; DMSO, ein Protonenakzeptor, verändert einmal die sterische Anordnung der Keratinketten und führt zum zweiten, was in vitro festgestellt wurde, auch zu irreversiblen Schädigungen bzw. Veränderungen der Hornschicht. Die Wirkung besteht also nicht in einer selektiven Steigerung der Diffusionsrate für bestimmte Stoffe, sondern in einer Veränderung des stratum corneum.

Erwähnenswert ist in diesem Zusammenhang auch die Salicylsäure, die in höheren Konzentrationen keratolytisch wirkt und somit die Penetration für Pharmaka unspezifisch erhöht. Für die Einbringung von Medikamenten außerdem enorm wichtig ist das Lösungsmittel, was an einigen Arbeiten zur Resorption von Salicylsäure bzw. deren Derivaten demonstriert wird und im Verteilungskoeffizienten quantitativ zum Ausdruck kommt.

5.2.3 PERMEATION VON SALICYLSÄURE

Die relativ gute Permeationsfähigkeit der Salicylsäure im Vergleich zu ihrem Salz, dem Natriumsalicylat, ist durch den wechselnden Dissoziationsgrad organischer Säuren, bei unterschiedlichen pH-Werten des umgebenden Milieus und der hieraus resultierenden Veränderung des Verteilungskoeffizienten, zu erklären. So liegt die Salicylsäure in neutraler, wäßriger Lösung zu 99.9 % dissoziiert vor. In der Hornschicht mit ihrem pH von 4.7 lägen etwa 98.5 % der Salicylsäure ionisiert vor. Der nicht ionisierte Anteil permeiert relativ gut und es kommt durch Anlagerung von Wasserstoffionen zu erneuter Bildung von Salicylsäuremolekülen im Sinne der Gleichgewichtserhaltung.

Nach diesen grundlegenden Betrachtungen sollen hier nun einige Arbeiten zur Permeation der Salicylsäure angeführt werden.

So stellte Fleischer (14) 1877 die These auf, die Haut sei total impermeabel. Auch Monocorps (43) sah 1931 in der percutanen Anwendung von Salicylsäure nur eine Verlegenheitstherapie, die zwar bei den Patienten wegen der Schmerzfreiheit und angenehmer Anwendung (Bad) beliebt war, die aber für die Rheumatherapie von ihm geforderten Blutspiegel (etwa 30 mg %) nicht erreichte. So untersuchte er die Resorptionsgröße der Salicylsäure bei 24 - 48stündiger Anwendung an Probanden. Obwohl die Resorption sehr gering war, stellte er eine Abhängigkeit vom Lösungsmittel fest. So erzielte er mit Eucerin, einer Öl-in-Wasser-Emulsion, die höchsten Plasmaspiegel. Zu diesen älteren Arbeiten ist zu sagen, daß die Nachweismethoden für kleine Konzentrationen nicht genügten und oftmals hieraus gefolgert wurde, daß keine Permeation stattfand. Andererseits wurden auch schon Todesfälle bei percutaner Anwendung von Salicylaten geschildert. Jedoch lagen hier in den meisten Fällen Dermatosen vor, welche die Hornschicht veränderten.

So berichtet Lindsey (38) von zwei Brüdern, die beide an Tinea umbrica erkrankt und mit 7 %iger Salicylalkohollösung behan-

delt worden waren, wobei die Anwendungsfläche etwa 50 % der Körperoberfläche betrug. Beide Patienten verstarben einen Tag nach der Behandlung an einer Salicylsäureintoxikation. Vor allem Säuglinge sind bei percutaner Salicylsäureapplikation gefährdet. So beschreibt Lucas (39) die Anwendung von Salicylsäure in einer Wasser-in-Öl-Emulsion bei einem Säugling mit Dermatitis seborrhoides mit nachfolgender Intoxikation. Hier kam zu dem gesteigerten Resorptionsvermögen der Säuglingshaut noch die Wirkung der Dermatoze hinzu. Desweiteren stellte er fest, daß es bei Verwendung von Vaselinum flavum als Träger-substanz zu einer langsameren und geringeren Salicylsäureresorption kam.

Bereits 1928 beschäftigte sich Leslie-Roberts (36) mit den Auswirkungen des Lösungsmittels auf die Permeation.

Er verwandte aber Probanden mit verschiedenen Dermatosen, was wie bereits geschildert, zu stets erhöhten Permeationsraten führte.

Er stellte danach fest, daß die Resorption der Salicylsäure von Alkohol über Wasser zu Vaseline abnahm. Neuere Arbeiten belegen diese mehr historisch interessanten Ergebnisse. So fand Schulze (58) 1964 die höchste Abgabe der Salicylsäure an die Hornschicht aus wäßriger Lösung, nämlich 50 % der aufgetragenen Menge; bei 70 %igem Alkohol waren es noch 30 - 40 %. Bei Vaseline hingegen sank die Resorption um das 20fache und bei einer Rizinuslösung sogar um das 50 - 100fache. Die Salicylsäure ist zwar, wie ihrem Verteilungskoeffizienten entsprechend zu erwarten ist, sehr schlecht in Wasser löslich, andererseits begünstigt dies den Übertritt aus der wäßrigen Lösung in die lipide Phase (stratum corneum). Zu ähnlichen Resultaten gelangte Stolar (63) 1960. Bei Versuchen mit Kaninchen stellte er die höchsten Resorptionsraten für eine Wasser-in-Öl-Emulsion fest. Bei Verwendung von Polyäthylenglycol konnte nur eine minimale Resorption nachgewiesen werden. Gstirner und Elsner (23) untersuchten die Entwicklung von

¹⁴C-markierter Salicylsäure in Gewebeproben an Ratten. So waren für Wasser-in-Öl- und Öl-in-Wasser-Emulsionen die Resorptionswerte annähernd gleich. Bei Vaseline und Polyäthylenglycolsalbe war eine geringe Resorption und Tiefenwirkung zu erreichen. Würzbach (67) kam zu ähnlichen Ergebnissen bei Untersuchungen der Ausscheidungsrate von Salicylsäure im Urin nach percutaner Anwendung bei weiblichen Probanden. Zusätzlich stellte er noch fest, daß ab einem gewissen Grenzwert die Konzentration der Salicylsäurelösung keine Resorptionssteigerung mehr möglich ist. Außerdem ergab sich aus seinen Versuchen eine lineare Abhängigkeit zwischen Flächengrößen und Resorptionsrate. Eine weitere wichtige Frage ist, ob es zur lokalen Anreicherung der Salicylsäure im Gewebe unter der Applikationsfläche kommt. Hierüber stellte Pütter (51) mit Bayolin®-Salbe, die als Wirkstoff Spirosal (Salicylsäure-2-hydroxyäthylester) enthält, an Meerschweinchen Untersuchungen an. Bei Analyse der Muskulatur unter dem Anwendungsgebiet fand er Werte, die erst bei 10facher Menge des Spirosal, oral gegeben, erreicht wurden. Desweiteren wurden diese hohen Gewebekonzentrationen nur lokal begrenzt unter der Anwendungsfläche gefunden. Hierzu ist zu bemerken, daß Ester grundsätzlich sehr gut permeieren, was in der hohen lokalen Anreicherung zum Ausdruck kommt. Eine vom Versuchsaufbau sehr interessante Arbeit wurde 1975 von Przerwa (50) veröffentlicht. Er provozierte durch subcutane Implantation von kleinen Schwämmen an Ratten eine entzündliche Exsudation. Nach Töten der Versuchstiere und Bestimmung des Exsudationsvolumens konnte er feststellen, daß er nach cutaner Applikation von Venostasin®-Gel (Aescin, Heparin-Na, Monosalicylsäureester) das Exsudationsvolumen kleiner war als in den Kontrollversuchen. Durch diesen antiinflammatorischen Effekt war die percutane Permeation des Gels und dessen lokale Anreicherung belegt. Bei Implantation des Schwämmchens am Bauch des Versuchstieres und Applikation des Therapeutikums am Rücken konnte keine Veränderung der Exsudation beobachtet werden. Dies bestätigt Pütters Untersuchungen, wonach bei percutaner Einbringung der therapeutische Effekt lokal auf den Applikationsort begrenzt bleibt.

5.2.4 INTRACUTANE VORGÄNGE BEI IONTOPHORETISCHER STOFF- EINBRINGUNG

Zunächst ist einmal zu klären, auf welche Weise die erhöhte Permeation mittels Galvanisation zu erreichen ist. Hierbei ist zwischen der konzentrationsabhängigen Diffusion und dem spannungsabhängigen iontophoretischen Stofftransport zu unterscheiden.

Die Iontophorese hat zwei permeationsfördernde Effekte. Einmal kann die Konzentration eines Stoffes in der Hornschicht mittels einer angelegten Spannung erhöht werden, was nachfolgend eine vermehrte Diffusion bewirkt. Zum zweiten kommt es durch Anlegen einer Spannung zu einer gerichteten Bewegung der einzubringenden Stoffe innerhalb der columnär geschichteten Corneozyten im Gegensatz zur völlig ungerichteten Ausbreitung bei alleiniger Diffusion. Was passiert nun bei Anlegen einer Spannung in der Hornschicht? Nach Benetzen der Hautoberfläche mit einer wässrigen Lösung kommt es zum Eindringen von etwa $1 \text{ mg H}_2\text{O/cm}^2$ Haut in die Hornschicht, was bei einer 0.2 mg/cm^2 -Konzentration an wasserlöslichen Stoffen im stratum corneum eine etwa 20 %ige gut leitfähige "Lösung" ergibt. Dementsprechend werden bei der Iontophorese auch Inhaltsstoffe der Hornschicht, entsprechend ihrer Ionenbeweglichkeit, transportiert.

Da in der Hornschicht ein durch die Interzellulärsubstanzen gepufferter pH-Wert von 4.5 vorliegt, ist die Ladung des Keratins in jedem Fall negativ. Nach Anlegen einer Spannung kommt es, wegen der Unbeweglichkeit dieser negativen Ladungsträger, zu einem reaktiven Wassertransport zur Kathode, der nach Rein (53) benannten Katophorese. Zur therapeutischen Stoffeinbringung ist diese jedoch nur bei Sättigung der Haut mit einer Ionenart, was Ipser 1963 (30) an exzidiierter Haut zeigen konnte, geeignet. An lebender Haut ist dies nicht zu erreichen und somit keine Stoffeinbringung möglich. Die Frage, ob der Massentransport in den tieferen Gewebeschichten mittels

Elektrophorese oder Diffusion verläuft, ist rechnerisch abzuschätzen.

Hierzu ist es notwendig, die Gewebewiderstände zu kennen. So stellte Tregear (65) für die trockene Hornschicht eine Impedanz von $1000 \text{ k}\Omega \cdot \text{cm}^2$, was einem spezifischen Widerstand von $200 \text{ M}\Omega \cdot \text{cm}$ entspricht. Der spezifische Körperwiderstand beträgt dagegen $600 \Omega \cdot \text{cm}$. Dies ergibt für die Hornschicht eine Feldstärke von 2 MV/m und im Gewebe von 6 V/m (0.1 mA/cm^2 ; 30 V).

Diese Feldstärke ist aber für einen mengenmäßig entscheidenden Stofftransport zu gering.

Für die DIFFUSION (Einstein'sche Formel) $v = \sqrt{2 \cdot D \cdot t}$ ergibt sich bei einem mittleren Diffusionskoeffizienten von $5 \cdot 10^{-5} \text{ cm}^2/\text{s}$ in den ersten Sekunden eine Strecke von 0.01 cm .

Für die IONENBEWEGUNG ergibt sich bei einer mittleren Ionenbeweglichkeit von $5 \cdot 10^{-8} \text{ m}^2/\text{Vs}$ eine Strecke von $3 \cdot 10^{-9} \text{ cm}$.

Dies bedeutet, daß im tieferen Gewebe die Feldstärke zu gering ist, um die Stoffausbreitung mengenmäßig zu beeinflussen. Daraus ist zu folgern, daß der erhöhte Stofftransport mittels Iontophorese allein in der besseren Passage der Hornschicht liegt.

5.3 BEGRÜNDUNG FÜR IN-VIVO VERSUCHE

Um die Permeation eines Pharmakons durch das die percutane Aufnahme begrenzende stratum corneum und die anschließende Resorption zu bestimmen, erscheinen manchen Autoren in vitro-Untersuchungen als ausreichend. Dies versuchte Franz (15) 1975 zu belegen. Es ergab sich aber nach Anwendung verschiedener Pharmaka nie übereinstimmende Werte für in vivo- und in vitro-Untersuchungen. Dies ist wohl damit zu erklären, daß im stratum corneum in vivo täglich die obersten Zellagen abgeschil-

fert werden. Da ein Großteil eines einzubringenden Stoffes sich bereits in diesen oberen Zellschichten einlagert (exponentielle Konzentrationsabnahme), wird er bereits mit dem abgeschilferten Hornmaterial wieder ausgeschieden. Dies ist in vitro nicht der Fall. Außerdem kann eine Ablagerung des einzubringenden Stoffes im Gewebe und die Resorption am Modell nicht nachvollzogen werden.

In vitro wird in sogenannten Diffusionskammern gearbeitet, was bedeutet, das nasse Haut verwendet wird, was vor allem zu einer großen Wassereinlagerung in der Hornschicht führt. Dies verändert durch Quellung der Hornschicht entscheidend deren permeationsbehindernde Funktionen. Somit ist die Übertragung auf die in vivo-Permeation nur bedingt möglich.

Da mit dieser Arbeit Grundlagen für die therapeutische Anwendung gelegt werden sollen, wurden hier Versuchstiere (junge Schweine) unter verschiedenen Bedingungen zu Permeationsversuchen verwendet.

5.4 VERSCHIEDENE ANALYSEMETHODEN

Zur Messung des percutan eingebrachten Stoffes standen verschiedene Analysewege zur Diskussion. So wird in einigen Arbeiten die aufgetragene Lösung vor und nach dem Experiment gewogen und der Differenzbetrag als das permeierte Volumen angesehen.

Ich halte diese Methode für ungeeignet, da ein nicht zu bestimmender Teil des Differenzvolumens in der Hornschicht zu finden ist und deswegen sicher zu hohe Permeationswerte gemessen werden. Es wird hierbei die Penetration, also Permeation und Imbibition gemessen. Außerdem ist, um die Verdunstung möglichst gering zu halten, unter strenger Okklusion zu arbeiten. Eine genaue Differenzbestimmung erweist sich in praxi bei den zu erwartenden relativ kleinen Permeationsvolumen sicher als schwierig und ungenau.

Eine weitere Möglichkeit zur Permeationsmessung besteht in der Konzentrationsbestimmung im Plasma des Versuchstieres oder Probanden. Dies ist je nach Abbau bzw. Ausscheidungsart eines Therapeutikums indiziert. So wurden für Indometacin mit Metabolismus in der Leber Plasmaspiegel bestimmt.

Für Substanzen, die vorwiegend renal eliminiert werden, erscheint mit die Konzentrationsbestimmung im Urin für geeignet. Salicylsäure wird zu 100 % renal ausgeschieden. Bei einer relativ kurzen intravasalen Halbwertszeit von ca. 78 Minuten beim Schwein, wie sie von Pratzel (48) bestimmt wurden, kann die Eliminationsrate im Urin SERP als Maß für die stattgefundene Permeation herangezogen werden.

5.5 EINFLUSS DER NARKOSE AUF DAS VERSUCHSERGEBNIS

Dem Einwand, daß ein durch die Barbituratnarkose eventuell hervorgerufener Hypotonus eine Oligurie bewirken könnte und durch eventuelle Verschiebungen des pH-Wertes des Urins eine Veränderung der Eliminationsrate der Salicylsäure herbeigeführt werden könnte, wird folgendes entgegengesetzt:

Da Experiment und Kontrollversuch an demselben Schwein durchgeführt wurden, kann auch mit gleicher Reaktion des Versuchstieres auf die Narkose gerechnet werden.

Da die Tiere für mehrere Tage im Stoffwechselkäfig gehalten wurde, konnte diese Normal-Urinausscheidung mit der Urinmenge während der Narkose verglichen werden. Es konnte keine ausgesprochene Oligurie festgestellt werden.

Um die Hypotonie zu begrenzen, wurde den Versuchstieren während der Narkose etwa 0.5 l Glucoselösung infundiert.

Die Fragestellung der Arbeit lautet nun, ob mit elektrischem Strom (Iontophorese) eine größere Menge von Salicylsäure, Acetylsalicylsäure oder Indometacin percutan einzubringen ist,

wobei bewußt eine lange Anwendungsdauer (5 - 6 Stunden) gewählt wurde, um die Wirkung des Stromes gut zu demonstrieren.

5.6 SALICYLSÄURE

5.6.1 GLEICHSTROMANWENDUNG

Die Permeationsrate und somit der Stofftransport verhält sich nicht, wie nach dem 1. Faraday'schen Gesetz zu erwarten wäre, direkt proportional zur Stromstärke. Es scheint eher eine Maximalpermeationsrate für wäßrige Salicylsäurelösung vorzuliegen, welche die SERP von Wasser [$1.16 \mu\text{l}/\text{cm}^2 \text{ h}$ (Pratzel 1982; 48)] nicht übersteigt. Dies ist wohl so zu erklären, daß die Salicylsäuremoleküle (aufgrund elektrostatischer Anziehungskräfte) von einer Wasserhülle umgeben sind. Diese hydratisierten Salicylsäuremoleküle werden nun im elektrischen Feld transportiert, und somit kann der Stofftransport den des Lösungsmittels Wasser nicht übersteigen. Da in der Hornschicht die eingebrachte Salicylsäuremenge im Vergleich zu Wasser sehr gering ist und die Ionenbeweglichkeit der Wasserstoff- und Hydroxionen die der Salicylation weit übersteigen, sind vornehmlich diese kleinen, gut beweglichen Ionen am Ladungstransport beteiligt.

5.6.2 ZUSATZ VON NaCl

Um den Effekt parasitärer Ionen deutlich zu demonstrieren, wurde der Versuchslösung NaCl in hoher Konzentration zugesetzt. Es kam zu einem vermehrten Transport von Chloridionen, was sich im Abfall der Salicylsäurepermeationen äußerte. Aber auch in der therapeutischen Anwendung konkurrierender parasitärer Ionen mit dem einzubringenden Pharmakon um den galvanischen Transport. Erwähnenswert sind vor allem die sehr beweglichen Wasserstoffionen, die sich an der Anode bilden, und die Hydroxidionen, welche an der Kathode zu finden sind. Ipsier (30) und auch Dietze (7) verwenden deshalb Pufferlösungen, sogenannte Schutzlösungen, um die störende Wirkung dieser

Ionen zu vermindern. Ipser fand eine Steigerung des galvanischen Transportes in hohem Maße dadurch, daß er die Elektrodenlösungen, jeweils bis zum Neutralpunkt, alkalisierte bzw. ansäuerte. Eine andere interessante Methode zur Beseitigung des störenden Einflusses parasitärer Ionen beschreibt Zigir (68). Er verwandte bei der Elektrophorese von Salicylationen eine Kationenaustauschermembran, wodurch sich die Permeation des Therapeutikums mehr als verdoppelte. Diese Ionenaustauschermembranen erlauben die Verwendung geringer konzentrierter Lösungen und deren genauere Dosierung.

5.6.3 EINFLUSS DER HYPERÄMIE

Die Hyperämie, also die vermehrte Durchblutung der Kapillarnetze der Haut, könnte sich auf die Permeation als steigernder Effekt auswirken. Dies wäre hauptsächlich auf einen Temperaturanstieg der Haut infolge vermehrter Durchblutung zurückzuführen. Diesen diffusionssteigernden Effekt (Temperaturabhängigkeit der Diffusionskonstanten) konnte auch Schulze 1972 (60) bei Versuchen an Leichenhaut feststellen. So ergab sich bei Erwärmung der Lösung von 20° C auf 37° C eine Resorptionszunahme von 50 - 80 %. Diese Resorptionszunahme ist unserer Ansicht nach allein durch die Temperaturabhängigkeit der Diffusionskonstante nicht zu erklären. Nach Pratzel (47) ist bei einem Q_{10} -Wert von 1.1 - 1.4 bei einer Temperaturerhöhung von 20° C auf 37° C eine 30 %ige Resorptionszunahme zu erwarten. Andere Effekte, wie intracutane enzymatische Prozesse und Hyperämie, können zu weiteren Resorptionssteigerungen führen. Da Schulze jedoch mit Leichenhautpräparaten arbeitete, sind diese auszuschließen. Bei Einbringen von Medikamenten in Vollbädern oder Zellenbädern ist also eine Erwärmung des Badewassers angezeigt. Bei kleinflächiger Anwendung kommt es indirekt über die verstärkte Hauterwärmung infolge der Hyperämie zur Temperaturerhöhung der aufgetragenen Lösung. Ein weiterer oft diskutierter Faktor ist der vermehrte Abtransport des eingebrachten Pharmakons im Corium durch den gesteigerten Blutstrom, was zu einer Steigerung des Diffu-

sionsgradienten und somit gesteigerter Permeationen führen soll. Interessante Ausführungen hierüber sind bei Scheuplein (55) zu finden. Er sieht die vaskuläre Austauschfläche, mit etwa 1 - 2 cm² Haut, (Hautfläche bezogen auf vaskuläre Austauschfläche) im Vergleich mit Muskelgewebe als gering an. Gerade bei den Hautgefäßen ist eine quantitative Aussage über die Durchblutung problematisch, da die Kapillardurchblutung wegen der großen Anzahl präkapillärer Sphinkteren im Hautgefäßnetz sehr variabel ist. Andererseits hält er die Durchblutung wegen der meist geringen und langsamen Diffusion der einzubringenden Stoffe nicht für den die Resorption begrenzenden Faktor. Nur für sehr gut permeierende Pharmaka, Gase und nach Beeinflussung des stratum corneum durch sogenannte Lösungsvermittler, sei die Hautdurchblutung bzw. der Abtransport des eingebrachten Stoffes limitierend.

Bei unseren Versuchen konnte eine Permeationssteigerung mit Hyperämie erreicht werden, allerdings nicht bei der Iontophorese. Das Ziel dieser Hyperämieversuche war es, zu zeigen, daß der Effekt des galvanischen Stromes nicht nur in einer Hyperämisierung des Gewebes und somit Diffusionssteigerung läge, sondern ein vermehrter Transport stattfindet. Dies konnte durch die unterschiedlichen Permeationsraten bei Bad mit vorheriger Hyperämisierung und Iontophorese gezeigt werden.

5.6.4 VERWENDUNG VON IMPULSSTRÖMEN

Der Gedanke, durch Kombination von galvanischem Strom als Basis und Impulsstrom die Permeation weiter erhöhen zu können, erwies sich als falsch. Es kam sogar zu einem Abfall der Permeationswerte bei gleichem Effektivstrom. Bei alleiniger Anwendung von Impulsstrom hingegen war eine erhöhte Einbringung zu verzeichnen. Für die therapeutische Anwendung allerdings erscheinen mir hochdosierte Impulsströme nicht für geeignet. Bereits ab einer Dosis von 0.05 mA/cm² sind bei Patienten Muskelkontraktionen, Tetanus und subjektive Beschwerden zu verzeichnen. Dies ließe sich zwar durch geeignete

Frequenzwahl, an- und abschwellende Impulse oder Dreiecksimpulse verbessern, jedoch sehe ich für die Iontophorese speziell des galvanischen Strom als günstiger an. Die Vorstellung bei Verwendung kurzdauernder hoher "Stromspitzen", die Gesamtanwendungsstromstärke und damit den iontophoretischen Stofftransport zu erhöhen, konnte experimentell widerlegt werden. Bei Betrachtung des Faraday'schen Gesetzes und hieraus abgeleiteter Gesetzmäßigkeiten für die Iontophorese fehlt diesen Überlegungen jegliche elektrophysikalische Grundlage. Selbst die kurzzeitige Feldstärkeerhöhung in den tieferen Gewebeschichten bei Impulsstromanwendung ist bei einem Faktor von 10^7 (elektrophoretischer Transport-Diffusion) nicht entscheidend. Die Anwendung von Impulsströmen sollte darauf beschränkt bleiben, die therapeutischen Vorteile dieser Stromart bei bestimmten Krankheitsbildern gegenüber dem galvanischen Strom, mit Iontophorese verknüpft, auszunützen.

5.6.5. DEPOTBILDUNG

Bei Messung der Salicylsäureausscheidung der Versuchstiere im Stoffwechselkäfig ergaben sich annähernd gleiche Werte für Bad und Iontophorese, wenn man berücksichtigt, daß sich in der ersten Fraktion noch die bereits bei Versuchsende im Blut befindliche Salicylsäure (intravasale HWZ 78 Minuten) befand. Der galvanische Strom beeinflusst also die Depotbildung nicht nennenswert. Sie hängt vielmehr von der Adsorptionsfähigkeit des stratum corneum ab.

5.7 ACETYLSALICYLSÄURE

Die bessere Permeation der Acetylsalicylsäure während des Badeversuches läßt sich mit der größeren Lipophilie erklären. Die geringere eingebrachte Menge bei Stromanwendung liegt weniger an der Molekülgröße, als an der geringeren Dissoziation im Vergleich zur Salicylsäure. Welche Menge der applizierten Acetylsalicylsäure im Kapillarsystem des Coriums resorbiert wird, ist ungewiß, da bereits in der Epidermis

unspezifische Esterasen die Acetylsalicylsäure in Salicylsäure und Essigsäure spalten.

5.8 INDOMETACIN

Bei der percutanen Anwendung von Indometacin werden Blutplasmaspiegel im ng/ml-Bereich erreicht. Bei größerer Anwendungsfläche sind mit der Iontophorese durchaus therapeutisch wirksame Plasmaspiegel zu erreichen. So wird die Prostaglandinsynthese in vitro bereits bei einer Plasmakonzentration von 200 ng/ml um 50 % gehemmt. In der Praxis eignet sich aber zur systemischen Therapie sicher besser die orale Medikation, zum Erreichen hoher lokaler Wirkstoffkonzentrationen in relativ oberflächennahen Geweben hingegen ist die iontophoretische Einbringung gut geeignet. Der Faktor 10 bei Vergleich der renalen Eliminationsraten von Iontophorese und Bad ist, unter Berücksichtigung der enormen Permeationssteigerung (150fach) durch Galvanisation bei Salicylsäure, sicher etwas enttäuschend. Bei Verwendung von für die Iontophorese günstigeren Indometacinlösungen ist mit einer höheren Stoffeinbringung zu rechnen.

5.9 AUSBLICK

Allgemein zur therapeutischen Salicylsäureiontophorese wäre noch zu bemerken, daß eine wiederholte Anwendung unter Berücksichtigung der cornealen Depotbildung mit einem hieraus resultierenden kumulativen Effekt sich als günstig erweisen würde. So wurde in einer neueren Arbeit von Dasch (6) 1983 nach mehrmaliger Applikation von Mobylat-Salbe, allerdings ohne Iontophorese, die 2 % Salicylsäure enthält, eine Gesamtausscheidung von täglich 12 mg nach etwa 3 Tagen erreicht, wobei sich Plasmaspiegel von 0.2 µg/ml einstellten.

Die Einbringung einer Kombination aus Antiphlogistica, wie Salicylsäure, und Antikoagulantien, wie Heparin, in Salben oder Gelform mittels Iontophorese, scheint mir bei traumati-

schen Sportverletzungen günstig. Vor allem Heparin mit seinen vielen negativen Ladungen wäre geeignet, von der Kathode aus eingebracht zu werden.

In der Arbeit von Machens wird nun die Salicylsäure-Iontophorese unter Berücksichtigung der Ergebnisse dieser Arbeit an Probanden durchgeführt. Bei Übertragung der für das Schwein gefundenen Permeationsraten von $1 \text{ mg/cm}^2 \text{ h}$ auf den Menschen bei Verwendung einer 2 %igen Salicylsäurelösung und einer Applikationsfläche von 500 cm^2 sollten 10 mg/h percutan eingebracht werden können. Die Anwendungsdauer sollte aber unter Berücksichtigung der Verzögerungszeit mindestens 60 Minuten betragen.

Die percutane Resorption von Salicylsäure, Acetylsalicylsäure und Indometacin durch Iontophorese wurde unter Verwendung von ^{14}C -markierter Salicylsäure bzw. Acetylsalicylsäure und des Präparates [Amuno®-Gel (MSD)] an der Rückenhaut junger Schweine untersucht. Die Applikation der Salicylsäure und Acetylsalicylsäure erfolgte in wäßriger Lösung (0.75 g/l und 1.03 g/l) Indometacin in Form eines 1 %igen Gels. Es wurden Stromdichten von 0 - 0.2 mA/cm² verwendet und der Einfluß von Hyperämie, Fremdionen und Impulsstromanwendung beobachtet. Die ^{14}C -Messung wurde im Katheter-Urin durchgeführt. Indometacin wurde zusätzlich im Blutplasma bestimmt. Durch Iontophorese läßt sich die Permeationsrate von 0.01 auf 1.1 mg/cm²h bei 0.2 mA/cm² erhöhen. Der Stofftransport ist jedoch nicht proportional der Stromstärke. Ein Grenzwert, der etwa der Permeationsrate von Wasser (1.16 mg/cm²h) entspricht, ist von der in Wasser gelösten Salicylsäure offenbar nicht zu überschreiten.

Bei gleicher Stromstärke ist die Permeationsrate der Acetylsalicylsäure geringer als die der Salicylsäure. Aus der Hornschicht austretende Fremdionen behindern den iontophoretischen Stofftransport der Salicylsäure anscheinend erheblich. Hyperämie begünstigt den Stofftransport. Bei zusätzlicher Stromanwendung, nach mit Nikotinsäureester induzierter Hyperämie, war keine weitere Steigerung der Permeationsrate von Salicylsäure erreicht worden. Bei Anwendung von Impulsströmen mit Gleichstrombasis ist bei gleichem Effektivstrom die Permeation geringer. Durch Galvanisation ist etwa eine 10fache Steigerung der Stoffaufnahme für Acetylsalicylsäure und Indometacin und eine 100fache Steigerung für Salicylsäure festzustellen. Bei allen Versuchen treten konstante Eliminationsraten etwa 30 - 90 Minuten nach der Applikation ein. Hieraus sind Mindestbehandlungszeiten von etwa 60 Minuten bei der therapeutischen Anwendung zu fordern, wenn optimale systemische Wirkungen angestrebt werden sollen.

7 LITERATURANGABEN

- 1) Abell, E., Morgain, K.:
Treatment of Ideopathic Hyperhidrosis by Glycopyr-
ronium-bromide and Tap Water Iontophoresis;
Br. J. Derm. 91, 87 - 91 (1974)
- 2) Boureget, R.: Über die Resorption der Salicylsäure durch
die Haut und die Behandlung des akuten Gelenkrheuma-
tismus;
Thr. Mn. 11 zitiert nach Hangartner W. (1932)
- 3) Brusic, T. et al.:
Die Behandlung von Ohrgeräuschen mit der Iontopho-
rese Lokalanästhesie;
Laryngologie, Rhinologie, Otologie, 2, 64; 325 - 374
(1983)
- 4) Coccia, G., Mazzoni:
Immissione per iontophoresi di sostanze antiphlogi-
stiche in orthopedia e taumatologia;
Minerva Orthopedia 44; 429 - 431 (1969)
- 5) Cornwall, M. W.:
Zinc-Iontophoresis to Treat Ischemic Skin Ulcers;
Physical. Therapie B. 61 H. 3; 359 - 360 (1981)
- 6) Dasch, W., Braun, E., Nowack, H.:
Transdermale Salicylat Resorption und Verhalten des
Corticoidplasmaspiegels nach epidermaler Applikation
einer antiphlogistisch wirksamen Salbe;
Arzneimittelforschung 33 Nr. 8; 1196 - 1199 (1983)
- 7) Dietze, Ch.:
Iontophorese bei rheumatischen Krankheiten;
zur ärztl. Fortbildung 73, S. 880 - 883 (1979)

- 8) Drexel, H.:
Die Cutane und Percutane Aufnahme von Badeinhaltsstoffen;
Therapiewoche 30; 7013 - 7023 (1980)
- 9) Düsing, R. et al.:
Indometacinkinetik und Urinausscheidung vor Prostaglandin E₂ nach oraler Gabe verschiedener Indometacin-Darreichungsformen;
Z. Rheumatol. 42 S. 235 - 241 (1983)
- 10) Echols, F.:
Anaesthesia of the Ear by Iontophoresis of Lidocain;
Arch. Otolaryngol. 101, 418 - 421 (1975)
- 11) Eckhard, R.:
Amuno®-Salbe - klinisch-pharmakologische Grundlagen;
Akt. Rheumatologie 7 Sonderh. 20 - 23 (1982)
- 12) Edel, H.:
Fibel der Elektrodiagnostik und Elektrotherapie;
Dresden (1973)
- 13) Emori, H. W. et al.:
Simultaneous Pharmacokinetics of Indometacin in Serum- and Synovial Fluid;
Ann. rheum. Dis 32, 433 - 435 (1973)
- 14) Fleischer, R.:
Untersuchungen über das Respirationsvermögen der menschlichen Haut;
Erlangen 1877 Habilitationsschrift 81

- 15) Franz, T. J.:
Percutaneous Absorption on the Relevance of in -
Vitro Data;
The Journal of Investigative Dermatology 64;
190 - 195 (1975)
- 16) Gangarosa L. P. et al.:
Defining a Practical Solution for Iontophoretic
Local Anaesthesia of Skin;
Meth. and Find. Eptl. Clin. Pharmacol 3 (2) S. 83 -
94 (1971)
- 17) Gangarosa, L. P., Park, N. H.:
Practical Consideration in Iontophoresis of Fluoride
for Desensitizing Dentin;
The Journal of Prosthetic Dentistry; 39, 173 - 175
(1978)
- 18) Gangarosa, L. P., Park, N., Wiggins, C. A., Hill, J. M.:
Increased Penetration of Non - Electrolytes into
Mouse - Skin during Iontophoretic Water Transport
(Iontohydrokinesis)
Journal of Pharm. and Exptl. Therapeutics Vol 212
Nr. 3; 377 - 381 (1980)
- 19) Garziane, J. E.:
Salicylate Iontophoresis as an Alternative Treatment
for Persistent Thigh Pain Following Hip Surgery;
Physical. Therapie; Vol 58 Nr. 5; 570 - 571 (1978)
- 20) Glass, J. M., Stephen, R. L., Jacobsen, St. C.:
Quantity on Distribution of Radio Labeled Dexametha-
sone Delivered to Tissue Iontophoresis;
Int. Journal of Dermatology B. 19 H. 519 - 525
(1980)

- 21) Greiling, H., Schuler, B.:
Zur Wirkungsweise der Salicylsäure, Acetylsalicylsäure und Salicylamid;
Zeitschr. f. Rheumaforschung B. 22 47 - 56 (1963)
- 22) Grobelet, Ch.:
Penetration of Coricosteroids with Iontophoresis
(Kurzfassung);
in Z. Phys. Med. Bal. Klim. 12 S. 226 (1983)
- 23) Gärtner, F., Elsner, R.:
Die Percutane Absorbition der Salicylsäure aus modernen Salbengrundlagen;
Arzneimittelforschung 14, 281 - 286 (1964)
- 24) Hangarter, W., Petersen, R.:
Wirkung und Anwendung des Salicyls bei rheumatischen Krankheiten;
Münch. Med. Wochenschrift Nr. 35, 1729 - 1733 (1951)
- 25) Hangarter, W.:
Die Salicylsäure und ihre Abkömmlinge
(1974)
- 26) Harris, Ph. A., Riegelmann, S.:
Acetylsalicylic Acid-Hydrolysis in Human Blood and Plasma I;
Journal of Pharmaceutical Sciences B. 56, 713 - 716
(1967)
- 27) Hill, A. C., Baker, G. F., Jansen, G. T.:
Mechanism of Action of Iontophoresis in Treatment of Palmar Hyperhidrosis;
Cutis B. 28, 69 - 72 (1981)

- 28) Inagi, T. et al.:
The Transcutaneous Absorption of Indometacin in
Humans; Tokyo Research Laboratories, Kowa co. Ltd.
Tokyo, White-Cross Hospital (1978);
Phar. Bull 29, 1708, (1981)
- 29) Inukai, T. et al.:
Antiinflammatory and Analgesic Effects of Indometa-
cin Ointment;
Basic Pharmacology and Therapeutics 7
[Suppl. 1 (1979)]
- 30) Ipser, J:
Elektrochemische und elektrophysikalische Unter-
suchungen der Iontophorese und Galvanisation;
Elektromedizin B. 8, Nr. 3 180 - 186 (1963)
- 31) Jantsch, H., Schufried, F.:
Niederfrequente Ströme zur Diagnostik und Therapie
(1940)
- 32) Jantsch, H., Trnavsky, G.:
Iontophoretische Einbringung von Medikamenten;
Z. f. phys. Med. 3/80 Nr. 3 9 170 - 173 (1980)
- 33) Kageyama T. et al.:
The Transcutaneous Absorption of Indometacin in
Humans; Tokyo Women's Medical School second Hospi-
tal, Orthopedic Faculty;
(von MSD zur Verfügung gestellte Studie)
- 34) Köhler, G.:
Zur Verteilung nicht-steroidaler Entzündungshemmer
in menschlichen Geweben;
Fortschr. Med. 100 Jg. Nr. 37 1723 - 1727 (1982)

- 35) Leduc, S.:
Electric Ions and their Use in Medicine;
London Rebmann Ltd. S. 1 - 70 (1908)
- 36) Leslie-Roberts, H.:
On the Absorption of Salicylic Acid by the Human
Skin;
British Journal of Dermatolgy and Syphilis
Bd. 40, 325 - 344 (1928)
- 37) Levit, Fred:
Treatment of Hyperhidrosis by Tap Water Ionto-
phoresis;
Cutis B. 26 192 - 194 (1980)
- 38) Lindsey, P.:
Two Cases of Fatal Salicylate Poisoning after Topi-
cal Application of an Antifugal Solution;
Medical Journal of Australia March 2, 354 (1982)
- 39) Lucas, D.:
Die Salicylsäurevergiftung im Säuglingsalter; Mit-
teilung der Kinderklinik Rittberg
- 40) Malkinson, F. in Montana, W. and Lobitz, W.:
The Epidermis;
Academic Press New York S. 435 - 448 (1964)
- 41) Mayerhofer, H.:
Wirkungssteigerung einer hochdosierten Salicylat-
Salbe durch Iontophorese;
Z. Allg. Med. 57 S. 633 - 636 (1981)

- 42) Meyer, F., Ziegenmeyer, J.:
Perkutane Aufnahme von Pharmaka;
Deutsche Apothekerzeitschrift 114. Jg. Nr. 37
1407 - 1410 (1974)
- 43) Monocorps, K.:
Untersuchungen über die Pharmakologie und Pharmakodynamik von Salben und salbeninkorporierten Medikamenten;
Arch. f. experimentelle Path. und Pharmakol.
B. 163, 377 - 392 (1936)
- 44) Montagna, W.:
The Structure and Function of Skin;
Academic Press New York (1962)
- 45) Müller, R.:
Behandlung rheumatischer Erkrankungen mit Salhumin;
Medizinische Klinik 45, 1571 - 1572 (1932)
- 46) Mud-Hoym, W. D., Magliaso:
Die Wirkung von Salhumin Bad bei rheumatischer und traumatisch bedingten Gelenkerkrankungen;
Med. Welt B. 32 H. 37 1378 - 1384 (1981)
- 47) Pratzel, H.:
Biochemische Aspekte bei lokaler thermischer und mechanischer Einwirkung auf die Haut;
Z. Phy. Med. 6 S. 118 - 123 (1977)
- 48) Pratzel, H.:
Welche Bilanzänderung der Elektrolyte ist durch Baden in Heilwässern möglich;
Z. Phy. Med. Bal. Klim. 11 S. 431 - 445 (1982)

- 49) Pratzel, H.:
Grundlagen zum percutanen Stofftransport;
Habilschrift LMU München (1985)
- 50) Przerwa, M.:
Untersuchungen zur Durchlässigkeit der Haut;
Arzneimittelforschung 25 Nr. 7; 1048 - 1053 (1975)
- 51) Pütter, J.:
Resorptionsuntersuchungen an Salicylaten 2. Mitteilung;
Die Percutane Resorption von Salicylsäure-2-Hydrox-
äthylester bei äußerlicher Anwendung;
Drug Res. 20 S. 1721 - 1723 (1970)
- 52) Ramm, B.:
Biomathematik und medizinische Statistik
Stuttgart Enke Verlag (1976)
- 53) Rein, H.:
Experimentelle Studien über Elektroendosmose an
überlebender menschlicher Haut;
Zeitschr. f. Biologie B. 81, 125 - 140 (1924)
- 54) Rosenthal, R. K. et al.:
Simultaneous Salicylate Concentrations in Synovial,-
Fluid and Plasma in Rheumatoid Arthritis;
Arthritis and Rheumatism Vol. 7 Nr. 103 - 109 (1964)
- 55) Scheuplein, R. J., Blank, L. H.:
Permeability of Skin;
Physiological Reviews; Vol. 51 Nr. 4 702 - 747
(1971)
- 56) Schlenk, O.:
Die Salicylsäure;
Arzneimittel Forschung B. 3 (1947)

- 57) Scholz, H.:
Isotopenuntersuchung bei Jodiontophorese;
Arch. f. Physik Therapie 12, 331 - 336 (1960)
- 58) Schulze, W.:
Die Bedeutung des Vehikels für die percutane Resorption;
Fette, Seifen, Anstrichmittel; 66. Jg. Nr. 7,
531 - 535 (1964)
- 59) Schulze, W.:
Modellversuche an isolierter Epidermis zur Prüfung
der Permeabilität der menschl. Haut und der Kinetik
des Penetrationsvorganges;
Fette, Seifen, Anstrichmittel 73. Jg. Nr. 5,
319 - 324 (1971)
- 60) Schulze, W.:
Unsere gegenwärtigen Kenntnisse über die percutane
Resorption;
Ärztl. Forschung 16, 10 495 - 502 (1972)
- 61) Sholkoff, St. D., Eyring, E. J., Rowland, M.,
Rieselmann, S.:
Plasma and Synovial-Fluid Concentration of Acetyl-
salicylic-Acid in Patients with Rheumatoid Arthri-
tis;
Arthritis Vol. 10 Nr. 4, 348 - 351 (1967)
- 62) Shrivesta, S. N., Sigh, G.:
Tap Water Iontophoresis in Palmoplantarhyperhidro-
sis;
Br. J. Derm. 96, 189 - 195 (1977)

- 63) Stolar, M. E., Rossi, G. V., Barr, M.:
The Effect of Various Ointment Basis on the Percu-
taneous Absorption of Salicylates;
An. Journal of the Pharmaceutical Association
B. 49, 144 - 152 (1960)
- 64) Stüttgen, G.:
Die normale und pathologische Physiologie der Haut;
Fischer Verlag Stuttgart S. 1 - 68 (1965)
- 65) Tregear, R. T.:
Physical Function of Skin;
Academic Press (1966)
- 66) Valkov, V. S.:
Zur Behandlung der Röntgendermatitis bullosa et
ulcerosa;
Radiobiologia, Radiotherapia, B. 8 H. 5 553 - 556
(1967)
- 67) Würzbach, G.:
Die Salicylsäureausscheidung im Urin nach percutaner
Penetration;
Dermatologische Wochenschrift B. 149 H. 24
S. 609 - 613 (1964)
- 68) Zigir, E. H., Friedrichsberg, D. A.:
Die Rolle der Nebenionen (parasitäre) beim Elektro-
phorese-Prozeß und die Anwendung einer Ionenaus-
tauschmembran zu deren Beseitigung;
Voprosy Kurortology Moskau S. 229 - 302 (1970)

L E B E N S L A U F

- 20.05.1960 Geburt als erster Sohn des Architekten Adolf Hillmeier, und dessen Ehefrau, Gertraud Hillmeier, geb. Singer, in Augsburg
(1965 Geburt meiner Schwester Heike und 1965 meines Bruders Max).
- 1966 Einschulung in die Grundschule Hochzoll, Augsburg.
- 1970 Übertritt in das Wernher-von-Braun-Gymnasium in Friedberg bei Augsburg.
- 1979 Abitur und Aufnahme in die Bayerische Begabtenförderung.
- 1979 Beginn des Studiums der Humanmedizin an der LMU München.
- 1982 Aufnahme der Doktorarbeit mit dem Thema: "Grundlagen zum iontophoretischen Stofftransport durch die Haut" (vergleichende, tierexperimentelle Untersuchungen zur freien und forcierten Permeation) unter Leitung von Priv.-Doz. Dr. Pratzel im Institut für medizinische Balneologie/Großhadern.
- 1984 Veröffentlichung der Arbeit in der Zeitschrift für physikalische Medizin.
- 1985 Ablegen des zweiten Teils der Ärztlichen Prüfung in München.
- 15.4.85 - 15.4.86 Ableistung des Praktischen Jahres in Chirurgie und Innerer Medizin im Zentralklinikum Augsburg und Orthopädie im Klinikum Großhadern.
- 13.5.1986 Ablegen des dritten Teils der Ärztlichen Prüfung in München

